

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität
Marburg
Bereich Endokrinologie & Diabetologie
Leiter: Prof. Dr. med. P.H. Kann

Serum-Chromogranin A bei Personen mit neuroendokrinen Tumoren, Personen mit Phäochromozytomen und endokrinologisch gesunden Personen

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin**

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Susanna Osterwald
aus Stade**

Marburg 2008

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
02.04.2009**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann

1. Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Hoffmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Chromogranin A	1
1.1.1 Struktur, Vorkommen und Funktion von Chromogranin A	1
1.1.2 Chromogranin A bei verschiedenen endokrinen Erkrankungen	2
1.2 Endokrine Erkrankungen	2
1.2.1 Phäochromozytome	2
1.2.1.1 Inzidenz und klinische Charakteristika	2
1.2.2.2 Diagnostik und Therapieprinzipien	3
1.2.2 Neuroendokrine Tumoren	6
1.2.2.1 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren	7
1.2.2.2 Lungenkarzinoide	9
1.2.3 Multiple Endokrine Neoplasie 1	10
1.2.4 Primärer Hyperparathyreoidismus	12
1.2.5 Hypophysenadenome	14
1.2.5.1 Hormoninaktive Hypophysenadenome	15
1.2.5.2 Hormonproduzierende Hypophysenadenome	16
1.2.5.3 Prolaktinome	16
1.2.5.4 Somatotrope Hypophysenadenome	16
1.2.5.5 Cushing-Syndrom	18
1.2.6 Nebennierentumoren	19
1.3 Fragestellung	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Ziel der Studie	23
2.2 Datenerhebung und Erfassung	23
2.3 Prinzipien der Chromogranin A-Bestimmung	24
2.4 Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	26
3.1 CgA bei endokrinologisch gesunden Personen	26
3.1.1 Geschlechtsspezifische Verteilung von CgA	27
3.1.2 Altersspezifische Verteilung von CgA	27
3.1.3 Bestimmung des Referenzbereiches von CgA	28

3.2 CgA bei verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen	29
3.2.1 Chromogranin A bei Phäochromozytomen/ Paragangliomen	29
3.2.2 Chromogranin A bei gastroenteropankreatischen NETs	30
3.2.3 Chromogranin A bei Lungenkarzinoiden	31
3.2.4 Chromogranin A bei Multipler Endokriner Neoplasie Typ 1	33
3.2.5 Chromogranin A bei primärem Hyperparathyreoidismus	35
3.2.6 Chromogranin A bei Hypophysenadenomen	35
3.2.7 Chromogranin A bei Nebennierenadenomen	36
3.2.8 Chromogranin A bei weiteren endokrinologischen Erkrankungen	37
4. Diskussion	38
4.1 Chromogranin A von endokrinologisch gesunden Personen	38
4.2 Chromogranin A endokriner Erkrankungen	39
4.2.1 Chromogranin A bei Phäochromozytomen	39
4.2.2 Chromogranin A neuroendokriner Tumoren	41
4.2.3 Chromogranin A bei Multipler Endokriner Neoplasie Typ 1	41
4.2.4 Chromogranin A bei primärem Hyperparathyreoidismus	42
4.2.5 Chromogranin A bei Hypophysenadenomen	43
4.2.6 Chromogranin A bei Nebennierenadenomen	43
4.2.7 Chromogranin A im Rahmen eines Cushing-Syndroms	44
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	47
7. Anhang	63
7.1 Verwendete Abkürzungen	63
7.2 Akademische Lehrer	65
7.3 Danksagung	66

1. Einleitung

1.1 Chromogranin A

1.1.1 Struktur, Vorkommen und Funktion von Chromogranin A

Chromogranin A ist ein saures Glykoprotein und Hauptvertreter der Familie der Chromo- bzw. Sekretogranine. Granine werden in sekretorischen Granula der endokrinen und neuroendokrinen Zellen zusammen mit den dort vorhandenen Hormonen und Neurotransmittern gespeichert und sezerniert (Winkler et al. 1992, Huttner et al. 1991). CgA ist das Hauptprotein in katecholaminsekretorischen Granula der Nebenniere und kommt auch reichhaltig in der Hypophyse, im Pankreas, im Magen, sowie im Dünndarm vor (Winkler et al. 1992). Neben diesen klassischen endokrinen Geweben kann CgA auch in einzelnen neuroendokrinen Zellen der Mamma, der Lunge und der Prostata nachgewiesen werden (Hendy et al. 1995). Serumkonzentrationen von CgA weisen meist kurz nach dem Aufwachen einen Tageshöchstwert auf, fallen jedoch anschließend rasch auf ein stabiles niedrigeres Niveau ab. Eine direkte zirkadiane Rhythmik kann jedoch nicht nachgewiesen werden (Den et al. 2007). CgA-Homologe spielen nicht nur im humanen Organismus eine entscheidende Rolle, sondern konnten auch in Drosophilas, Fischen sowie in einzelligen eukaryonten Organismen nachgewiesen werden. Dies lässt auf eine wichtige zelluläre Funktion des Glykoproteins schließen (Peterson et al. 1987). Obwohl die spezifische intra- und extrazelluläre Funktion von CgA noch nicht vollständig geklärt ist, wird angenommen, dass CgA ein multivalentes Vorläufermolekül für verschiedene Polypeptide darstellt, die intrakrine, autokrine, parakrine und endokrine Funktionen übernehmen (Winkler et al. 1992, Huttner et al. 1995, Hendy et al. 1995). CgA hat ein Molekulargewicht von etwa 50 kDa und wird als Prohormon durch proteolytische Spaltung mittels Konvertasen in folgende biologisch aktive Peptide gespalten: Pankreastatin inhibiert die glukoseinduzierte Insulinfreisetzung sowie die Sekretion der Nebenschilddrüse (Tatemoto et al. 1986, Fasciotto et al. 1989, Drees et al. 1992). β -Granin fungiert als Vasodilatator. Vasostatin 1 und Vasostatin 2 hemmen ebenfalls die Sekretion der Nebenschilddrüse (Hutton et al. 1987, Aardal et al. 1992, Aardal et al. 1993, Russell et al. 1994, Drees et al. 1991). Chromostatin hat eine inhibitorische Wirkung auf die Sekretion chromaffiner Zellen der Nebenniere (Simon et al. 1988). Parastatin hingegen inhibiert die bei niedrigem Calciumspiegel stimulierte Nebenschilddrüsensekretion (Fasciotto et al. 1993).

Catestatin hemmt die Katecholaminfreisetzung in chromaffinen Zellen (Jiang et al. 2001).

1.1.2 Chromogranin A bei verschiedenen endokrinen Erkrankungen

Im humanen Organismus spielt Chromogranin A eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie verschiedener endokriner Erkrankungen und Tumoren. Die Krankheitsbilder werden meist durch eine Hypersekretion eines Hormons bestimmt, wobei CgA kosezerniert wird. Im klinischen Alltag hat das CgA bereits diagnostische Relevanz als ein guter, unspezifischer endokriner Marker für neuroendokrine Tumoren erlangt. Es wird zusammen mit den charakteristischen Hormonen als Tumormarker zur Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit hormonsezernierenden Tumoren eingesetzt (O'Connor et al. 1984, O'Connor et al. 1989, Levine et al. 1990, Deftos et al. 1991, Cryer et al. 1991, Nobels et al. 1993, Sobol et al. 1986). Auch bei hormonell aktiven Phäochromozytomen konnten erhöhte Serum-CgA-Konzentrationen im Vergleich zu endokrinologisch gesunden Personen beobachtet werden (Cotesta et al. 2005).

1.2 Endokrine Erkrankungen

1.2.1 Phäochromozytome

Phäochromozytome sind seltene meist sporadisch vorkommende, langsam wachsende Tumoren, die in chromaffinen Zellen des sympathischen Nervengewebes Katecholamine, wie Noradrenalin und Adrenalin produzieren und sezernieren (Lenders et al. 2005). 1905 bezeichnete Poll diese vom sympathoadrenalen System ausgehenden Tumoren erstmals als Phäochromozytome.

1.2.1.1 Inzidenz und klinische Charakteristika

Die Angaben über die Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung variieren. Gemäß Lehnert et al. (2002) liegt die Häufigkeit des Auftretens bei ein bis zwei Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die Prävalenz hingegen liegt bei Patienten mit dauerhafter Hypertonie zwischen 0,2 und 0,4 %. Die Phäochromozytome machen 4,8 % aller Nebennierentumoren aus (Nürnberg, 2005).

Lokalisiert sind die meist gutartigen Tumoren zu 85 bis 90 % retroperitoneal im Nebennierenmark oder zu 10 bis 15 % im paraganglionären System (Salmenkivi et al. 2004). Die extraadrenalen Tumoren des sympathischen Grenzstranges werden auch als Paragangliome bezeichnet und sind häufig im Halsbereich, im Mediastinum, entlang der

Aorta und des Beckens, sowie nahe der Blase lokalisiert. In 10 % wird auch ein bilaterales Auftreten beobachtet (Lehnert et al. 2002). Histologisch bestehen Phäochromozytome aus polygonalen Zellen mit eosinophilem, granuliertem Zytoplasma (Plöckinger et al. 2000, Kimura et al. 2005). Nicht nur ein sporadisches Auftreten, sondern auch familiäre Phäochromozytome im Rahmen einer Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2, eines von Hippel-Lindau-Syndroms, einer Neurofibromatose Typ 1 und familiären Glomustumoren sind beschrieben. Circa 15 - 20 % aller Phäochromozytome sind familiärer Natur (Sansó et al. 2003, Lehnert et al. 2002).

Adrenale Phäochromozytome imponieren als runde, grau-weiße, feste Tumoren mit durchschnittlich 3 - 5 cm Durchmesser. Es sind sowohl benigne als auch maligne Verläufe bekannt, wobei die Malignitätsrate zwischen 2,4 bis 26 % liegt (Salmenkivi et al. 2004). Bei 10 % der malignen Tumoren kann eine Metastasierung auf hämatogenem oder lymphogenem Wege in Lymphknoten, Knochen, Leber und Lunge nachgewiesen werden.

Die Symptomatik eines Phäochromozytoms ist in der Vielzahl der Fälle aufgrund der Katecholaminsynthese sehr typisch und korreliert mit den biochemischen Parametern der Patienten (Pactos et al. 2004). Als Leitsymptom gilt der therapierefraktäre Bluthochdruck, der sich sowohl als Dauerhochdruck als auch in intermittierenden Krisen manifestieren kann (Unger et al. 2006, Ueda et al. 2005). Weiterhin können Symptome, wie Kopfschmerz, Tachykardie, Schwindel und vermehrte Transpirationsneigung, Tremor, Nervosität, Gewichtsverlust, Blässe, Übelkeit, sowie abdominale Schmerzen auftreten (Lehnert et al. 2002, Ueda et al. 2005, Unger et al. 2006). In seltenen Fällen kann auch eine Sezernierung von Dopamin insbesondere aus malignen Phäochromozytomen beobachtet werden, was symptomatisch mit Diarrhoe, Hypotension, Hyperemesis und Kollapsneigung einhergeht. Eine Erhöhung des Dopamingehaltes im Urin sowie im Plasma ist charakteristisch (Brown et al. 1981, Isla et al. 2006). Auch untypische und asymptomatische Verläufe wurden beschrieben (Plöckinger et al. 2000).

1.2.2.2 Diagnostik und Therapieprinzipien

Eine Palpation des Tumors ist in erst in fortgeschrittenen Stadien möglich. Da ein Phäochromozytom eine ernsthafte Gefahr für den Patienten darstellt, sollte eine zuverlässige Labordiagnostik erfolgen. Die biochemische Diagnose basiert auf der Überproduktion von Katecholaminen. Die Bestimmung der Adrenalin- und

NoradrenalinKonzentrationen im 24-Stunden-Sammelurin wird als Screeningparameter eingesetzt. Außerdem spielen Plasmakatecholamine, die mittels RIA oder ELISA ermittelt werden, eine diagnostische Rolle (Lehnert et al. 2002, Widimský et al. 2007). Die Diagnose von biochemisch inaktiven oder periodisch sezernierenden Phäochromozytomen ist erschwert (Eisenhofer et al. 2000). Bei positivem Ergebnis des Screeningverfahrens, insbesondere im Grenzwertbereich, wird zusätzlich ein dynamischer Clonidinsuppressionstest angewandt. Als präsynaptischer α_2 -Agonist kann Clonidin unter physiologischen Bedingungen eine Noradrenalinfreisetzung aus sympathischen Nervenendigungen supprimieren (Lehnert et al. 2002). Auch Plasmametanephrine, welche Metabolite der Katecholamine darstellen, sind als diagnostische Parameter einsetzbar (Eisenhofer et al. 2003, Roden et al. 2002, Sawka et al. 2004). Die Sensitivität dieses Verfahrens liegt über 95 %, die Spezifität bei 90 % (Lehnert et al. 2002). Bei malignen Phäochromozytomen kann eine erhöhte Konzentration der neuronenspezifischen Enolase nachgewiesen werden (Plöckinger et al. 2000).

Auch die bildgebenden Verfahren spielen eine wichtige diagnostische Rolle. Als Screening-Verfahren haben sich die Sonographie bei einer Tumorgöße ab 1 cm und die Magnetresonanztomographie durchgesetzt. Endosonographische Verfahren spielen insbesondere in der Frühdiagnostik eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Sie können vor allem kleinere Phäochromozytome detektieren, welche in der Routinediagnostik möglicherweise unerkannt geblieben wären. Bezüglich der Dignität können benigne Tumoren als homogene Masse imponieren, während sich maligne Phäochromozytome eher inhomogen darstellen lassen (Kann et al. 2004). Auch die Computertomographie findet in der Diagnostik von Phäochromozytomen Anwendung, wobei die MRT hinsichtlich der Sensitivität gegenüber der CT um ca. 10 % überlegen ist (Lehnert et al. 2002, Widimský et al. 2007). Die MRT erlaubt außerdem aufgrund der multiplanaren Schnittführung eine optimale Darstellung des Retroperitoneums, der Region, in der die Mehrzahl der Phäochromozytome lokalisiert sind (Plöckinger et al. 2000). Ferner wird die Metaiodobenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie eingesetzt (Mackenzie et al. 2006). Sie nutzt den Katecholaminmetabolismus zur Aufnahme in die erkrankte Zelle und bietet eine Sensitivität von ca. 85 bis 97 %. Besonders bei multiplen Tumoren ist das MIBG-Szintigramm der CT und der MRT überlegen, da mit diesem Verfahren auch bisher nicht lokalisierte Tumoren detektiert werden können (Plöckinger et al. 2000, Widimský et al. 2007). Bei okkulten und extraadrenal manifestierten

Phäochromozytomen besteht außerdem die Möglichkeit der 18-Fluor-DOPA-Ganzkörper-Positronenemissionstomografie (Widimský et al. 2007). Der Einsatz ist insbesondere dann gerechtfertigt, wenn andere bildgebende Verfahren den Tumor nicht nachweisen konnten (Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2001). Durch die hervorragenden bildgebenden Verfahren und die Möglichkeit der minimalinvasiven Adrenalektomie ist eine Indikation zur Feinnadelpunktion nicht gegeben. Durch Manipulation des erkrankten Gewebes kann eine hypertensive Krise durch massive Katecholaminsekretion ausgelöst werden (Nürnberg, 2005). Auch genetische Tests spielen bei familiären Phäochromozytomen, insbesondere bei Patienten unter 50 Jahren, eine entscheidende diagnostische Rolle (Widimský et al. 2007).

Unbehandelte Phäochromozytome können zu lebensbedrohlichen hypertensiven Zuständen führen (Unger et al. 2006). Nach vorheriger obligatorischer medikamentöser alpha-Blockade wird sowohl bei malignen als auch bei benignen Phäochromozytomen eine Operation durchgeführt. Bei hypertensiven Entgleisungen und Inoperabilität des Tumors ist eine medikamentöse Therapie indiziert (Lehnert et al. 2002). Das Mittel der Wahl ist Phenoxybenzamin, ein irreversibler nicht selektiver Rezeptorantagonist, der vor allem über die Blockade von α_1 -adrenergen Rezeptoren die katecholamininduzierte Vasokonstriktion aufhebt und eine Dilatation der Venolen und Arteriolen bewirkt. Die Therapie sollte einschleichend mit engmaschigen Blutdruckkontrollen begonnen werden. Alternativ sind auch α_1 -Rezeptorblocker wie Prazosin und Doxazosin im Einsatz (Lehnert et al. 2002, Widimský et al. 2007). Sie zeigen eine vasodilatierende Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur. Als weitere palliative Möglichkeit steht die ^{131}I -Jod-MIBG-Therapie zur Verfügung, die bei metastasierten, malignen Phäochromozytomen bei ausreichender Speicherung des Radiopharmakons in Frage kommt (Plöckinger et al. 2000).

Der Goldstandard der Therapie adrener Tumoren mit einer Größe von bis zu 6 cm ist eine partielle, organerhaltende, laparoskopische Adrenalektomie. Nicht indiziert ist dieser Eingriff jedoch bei präoperativ gesicherter Infiltration der umliegenden Gewebe (Haigh et al. 1999, Neumann et al. 1999, Janetschek et al. 2002, Lam et al. 2002). Eine schnelle Rekonvaleszenz und ein niedriger perioperativer Analgetikaverbrauch sind entscheidende Vorteile der laparoendoskopischen Therapie gegenüber der konventionellen, offenen Operation (Lehnert et al. 2002). Da durch intraoperativ verwendete Anästhetika und direkte Manipulation am Tumorgewebe hypertensive Episoden auftreten können, ist eine Blutdrucksenkung beispielsweise mit

Nitroprussidnatrium erforderlich. Bei metastasierten, malignen Phäochromozytomen beruht das Therapieprinzip auf einer Reduktion des Tumorgewebes durch operative, radiotherapeutische und chemotherapeutische Maßnahmen. Eine unvollständige Resektion des Tumors geht mit einer signifikant schlechteren Prognose einher (Wood et al. 2001). Eine postoperativ persistierende Hypertonie kann auf einen Resttumor oder auf verbliebene Metastasen hinweisen. Ein Versuch der zytostatischen Therapie steht bei sehr rasch progredientem Verlauf eines malignen Tumors zur Diskussion. Am häufigsten wurde bisher das Averbuch-Schema in 5 - 6 Zyklen eingesetzt. Es kombiniert Cyclophosphamid, Vincristin mit Dacarbazin (Averbuch et al. 1988). Eine suffiziente Therapie für maligne Phäochromozytome gibt es bisher nicht (Widimský et al. 2007). Eine externe Strahlentherapie ist bei Vorliegen von Skelettmetastasen indiziert (Lehnert et al. 2002).

Bei benignen Verläufen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 95 %, die Rezidivrate unter 10 %, so dass in den meisten Fällen von einer günstigen Prognose ausgegangen werden kann (Salmenkivi et al. 2004). Der Spontanverlauf der malignen Phäochromozytome hingegen ist sehr unterschiedlich. In Einzelfällen wurden Verläufe eines malignen Phäochromozytoms bis zu 22 Jahre beschrieben aber auch kurze und klinisch schwerwiegende Verläufe sind bekannt (Vierhapper und Raber, 1997).

1.2.2 Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren sind seltene, von enterochromaffinen Zellen ausgehende, benigne oder maligne Tumoren, welche insbesondere gastroenteropankreatisch sowie bronchial lokalisiert sind. In vielen Fällen bestimmt die hormonale Sekretion die klinische Symptomatik. Die auch als Karzinoide bezeichneten Tumoren verursachen häufig erst bei vorliegender Metastasierung, meist in Zusammenhang mit dem Karzinoidsyndrom, Beschwerden. Die Identifikation und Lokalisation dieser Tumoren gestaltet sich, insbesondere in frühen Stadien, häufig nicht unproblematisch. Diagnostisch spielen bildgebende Verfahren wie CT und MRT, sowie entsprechende biochemische Parameter eine entscheidende Rolle. Die Lokalisation des Primärtumors, das Tumorstadium, sowie der Grad der Metastasierung bei Diagnosestellung bestimmen die Therapie und die Prognose (Arnold et al. 2004, Reznek, 2006, Robertson et al. 2006).

1.2.2.1 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren sind selten und stellen circa 0.5 – 1.0 % aller malignen Erkrankungen dar (Arnold, 2007). Die Inzidenz beträgt weltweit 30 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr (Reznek, 2006). Eine Unterscheidung zwischen den häufigen sporadischen und den seltenen hereditären Formen ist möglich. Bei hereditären Tumoren kann ein Zusammenhang zwischen dem NET und der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 bestehen (Doherty, 2005, Levy et al. 2007).

Neuroendokrine GEP-Tumoren können unabhängig von der Lokalisation in funktionell aktive und funktionell inaktive Tumoren unterschieden werden. Funktionell aktive GEP-Tumoren sezernieren eine Vielzahl verschiedener Peptidhormone (z.B. Insulin, Gastrin, Glukagon, Vasoaktives Intestinales Peptid, Pankreatisches Polypeptid), biogene Amine (z.B. Serotonin, Dopamin) sowie Aminosäuretransmitter (z.B. GABA). Klassische klinische Syndrome, wie zum Beispiel das Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) oder das Karzinoidsyndrom sind typische Manifestationen von GEPs (Arnold et al. 2001, Arnold et al. 2002, Levy et al. 2007). Das ZES ist charakterisiert durch peptische Ulzera des oberen Gastrointestinaltraktes sowie Diarrhoen, welche durch die Folgen einer erhöhten Serumgastrinkonzentration entstehen können. Diese Erkrankung kann mit der MEN Typ 1 assoziiert sein (Pellicano et al. 2006).

Im Gegensatz zu den funktionell aktiven GEP-Tumoren enthalten funktionell inaktive Tumoren Amine und Hormone, die nicht unkontrolliert sezerniert werden. Diese Tumoren werden durch verdrängendes oder infiltratives Wachstum symptomatisch. Das Karzinoidsyndrom, welches häufig durch Ausschüttung vasoaktiver Substanzen (Serotonin, Kallikrein) ausgelöst wird, tritt bei ca. 10 % der Patienten in Erscheinung und manifestiert sich in Form von dauerhaften Diarrhoen, generalisierten Ödemen, pathologischen Herzgeräuschen als Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz sowie in typischen Hautveränderungen. Anfallsartige Hyperämien, die als blau-rote Verfärbung an Gesicht, Hals und Oberkörper imponieren, können beobachtet werden. Diese Symptomatik, die als Flush bezeichnet wird, ist insofern relevant, als dass sie für eine bereits metastasierte oder primär extraintestinale Lage des endokrinen Tumors spricht. Eine Metastasierung der NETs erfolgt insbesondere hämatogen in die Leber (Kinova et al. 2004). Bei intestinal gelegenen Tumoren können die vasoaktiven Substanzen hepatisch metabolisiert werden.

Diagnostisch werden neuroendokrine Marker wie das Synaptophysin und das Chromogranin A im Serum verwendet (Solcia et al. 2000). Spezifische Peptidhormone oder biogene Amine, wie beispielsweise Serotonin, können bei den funktionell aktiven Tumoren zusätzlich im Serum nachgewiesen werden. 5-Hydroxyindolessigsäure als Abbauprodukt des Serotonins wird renal ausgeschieden und kann im 24-Stundensammelurin quantifiziert werden (Tilling et al. 2002, Kulke et al. 1999). Als bildgebende Verfahren stehen insbesondere die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie sowie die Somatostatinrezeptorszintigraphie zur Verfügung (Ricke et al. 2000). Auch die Endosonographie mit ihrer hohen Auflösung spielt zunehmend eine entscheidende Rolle in der präoperativen Bildgebung (Kann, 2006).

Aufgrund der Heterogenität der einzelnen Tumorentitäten ist die Therapie neuroendokriner Tumoren eine interdisziplinäre Aufgabe. Die Therapie der Wahl stellt die chirurgische Resektion dar, da sie als kurative Therapieoption fungieren kann. Bei symptomatischen, nicht vollständig resezierbaren Tumoren kann eine Reduktion der Tumormasse eine palliative Therapiemöglichkeit darstellen (Memon und Nelson, 1997). Zur Hemmung der Hormonsezernierung, insbesondere bei Karzinoidsyndromen stehen Somatostatinanaloga zur symptomatischen und medikamentösen Behandlung zur Verfügung (Arnold et al. 1996). Eine weitere Therapieoption stellt die Antiproliferation mit α -Interferon dar, wobei sich Normalisierungen der Hormonkonzentration bei 50 % der therapierten Fälle zeigten. In 12 – 20 % konnte sogar eine Reduktion der Tumormasse beobachtet werden (Arnold et al. 1996, Öberg, 2000). Viele der neuroendokrinen GEP-Tumoren sprechen nicht auf eine Chemotherapie an. Neuroendokrine Pankreastumoren zeigten jedoch bei einer Kombination von Streptozotocin und Doxorubicin mit 5-Fluorouracil Ansprechraten von 20 – 30 % (Rougier und Mitry, 2000, Kulke et al. 1999). 67 % der Karzinome sprachen bei einer Therapie mit Cisplatin und Etoposid, insbesondere bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen an (Moertel et al. 1991). Die Chemoembolisation spielt hingegen bei nicht resektablen Lebermetastasen eine Rolle (Kulke et al. 1999). Yttrium-markierte Somatostatinanaloga können ferner als Radiotherapeutika eingesetzt werden. Eine klinische Verbesserung mit Rückgang der Tumorgroße konnte in Studien von McCarthy et al. (1998) sowie Otte et al. (1998) beobachtet werden. Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass bei metastasierten neuroendokrinen GEP-Tumoren eine kurative Behandlung trotz fortschreitender Kontrolle der Tumorsymptome in aller Regel nicht möglich ist.

Neuroendokrine Tumoren zeigen besondere Wachstumseigenschaften mit einer spezifischen Tumorkinetik und einer eher langsamen Proliferationsrate (Rindi et al. 2000, Rindi et al. 1998). So besteht bei Patienten mit einem nicht-metastasierten neuroendokrinen GEP-Tumor eine mittlere 5-Jahresüberlebensrate von nahezu 100 %, bei vorliegenden Metastasen eine Überlebensrate von 50 % (Mignon, 2000).

1.2.2.2 Lungenkarzinoide

Pulmonale neuroendokrine Tumoren sind relativ selten. Sie machen 1 - 5 % aller Lungenkarzinome aus (Fink et al. 2001). Eine Klassifikation kann in typische und atypische Karzinoide erfolgen. Außerdem ist eine Unterscheidung von Tumoren mit neuroendokriner Morphologie in Kleinzeller und Großzeller möglich (Mezzetti et al. 2003, Nogueira et al. 2005). Typische Karzinoide machen ca. 90 % und damit den größten Teil dieser Tumoren aus (Fink et al. 2001). Atypische Tumoren und Kleinzeller hingegen haben eine höhere mitotische Aktivität, vermehrte nukleäre Atypien und Nekrosen sowie ein größeres Potential für Metastasierungen und Rezidive (Granberg et al. 1997, Sands et al. 2006, Rena et al. 2002). Typische Karzinoide hingegen wachsen langsamer und weisen eine weitaus niedrigere Metastasierungsrate auf (4 – 20 %). In seltenen Fällen können auch aggressivere Verläufe beobachtet werden (Morandi et al. 2006, Das-Neves-Pereira et al. 2006).

Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge manifestieren sich meist zwischen dem dritten und siebten Lebensjahrzehnt (Rena et al. 2002). Sowohl das typische als auch das atypische Karzinoid wächst endobronchial, zentral in der Region der Bronchusaufzweigungen und führt durch Bronchusobstruktion häufig zu nachgeschalteten Atelektasen (Diedrich, 2006, Morandi et al. 2006). Weiterhin können Symptome wie Husten, Hämoptysen, sowie obstruktive Pneumonien beobachtet werden. Paraneoplastische Symptome wie das Karzinoidsyndrom mit Sekretion von Serotonin, das Cushing-Syndrom ausgelöst durch ACTH-, sowie Akromegalie ausgelöst durch STH-Sekretion können ebenfalls bei Tumoren mit hormonaler Aktivität auftreten (Morandi et al. 2006).

Die radiologischen Zeichen im Röntgen oder in der CT können auf einen pulmonalen neuroendokrinen Tumor hinweisen. Die definitive Diagnose sollte jedoch mittels bronchoskopischer Biopsie gestellt werden (Rena et al. 2002). Eine Rezeptor-Szintigraphie mit dem Somatostatinanalogon Octreotid ist ebenfalls beim präoperativen Staging einsetzbar (Morandi et al. 2006, Rena et al. 2002).

Eine kurative Therapie beinhaltet eine komplette chirurgische Resektion des Tumormaterials mit entsprechender Schonung des residualen Lungengewebes. Bronchotomien und Lungen- bzw. Lungenteilresektionen werden je nach Befund durchgeführt (Rena et al. 2002). Eine geringe Anzahl der Patienten mit weniger fortgeschrittenen Befunden kann endoskopisch mittels Laserresektion therapiert werden (Morandi et al. 2006). Auch endobronchiale Kryotherapien bei typischen Karzinoiden mit negativem Lymphknotenstatus konnten bereits erfolgreich eingesetzt werden (Bertoletti et al. 2006). Hiläre und mediastinale Lymphknotenbiopsien sollten während der offenen Operationen durchgeführt werden, um eine lymphogene Metastasierung weitgehend ausschließen zu können.

Bei fortgeschrittenen Karzinoiderkrankungen verbessern Chemo- und Radiotherapie die Langzeitprognose nicht. Diese ist mit dem histologischen Subtyp und dem Lymphknotenstatus vergesellschaftet. Die Prognose von neuroendokrinen Tumoren der Lunge steigt vom atypischen zum typischen Karzinoid und vom Klein- zum Großzeller (Nogueira et al. 2005). Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten mit typischem Karzinoid liegt bei 87 bis 100 % und ist damit mit einer relativ guten Prognose behaftet. Lokalrezidive können mit einer erneuten chirurgischen Intervention therapiert werden (Morandi et al. 2006).

1.2.3 Multiple Endokrine Neoplasie I

Die Prävalenz der Multiplen Endokrinen Neoplasie wird mit 0,02 bis 0,2 pro 1000 Personen angegeben (Simon et al. 2000). Bei dieser Erkrankung liegt eine Polyendokrinopathie vor, die durch ein kombiniertes Auftreten von neuroendokrinen Tumoren mit gesteigerter Hormonsekretion charakterisiert ist. Sie beruht auf dem funktionellen Verlust eines Tumorsuppressorgens (Larsson et al. 1988, Thakker et al. 1989, DeLellis 1995). Bei der Multiplen Endokrinen Neoplasie ist die Funktion des Menin-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 11 durch eine vererbte Mutation erloschen (Chandrasekharappa et al. 1997). Aufgrund der autosomal-dominanten Vererbung beträgt das Erkrankungsrisiko der Kinder von MEN 1-Patienten ca. 50 %. Auch sporadische Formen sind in der Vergangenheit beschrieben worden. Die altersabhängige Penetranz liegt im Alter von 20 Jahren bei 52 % und im Alter von 40 Jahren bereits bei 98 % (Bassett, 1998, Trump et al. 1996).

Als diagnostisch wegweisende und häufigste Manifestation zeigt sich in 90 bis 97 % der Fälle ein primärer Hyperparathyreoidismus. Endokrine pankreatoduodenale Tumoren

lassen sich bei bis zu 80 % der Patienten mit MEN 1 nachweisen. Verglichen mit Adenokarzinomen des Pankreas sind neuroendokrine Manifestationen der Bauchspeicheldrüse jedoch selten (Triponez et al. 2006, Kann et al. 2006). Zu den häufigsten endokrinen Tumoren gehören Gastrinome und Insulinome, gefolgt von selteneren Lipomen, Vipomen und Somatostatinomen (Norton et al. 2006, Triponez et al. 2006). Bei Gastrinomen resultiert durch den vorhandenen Gastrinstimulus eine Hypersekretion von Magensäure, welche häufig mit peptischen Ulzera des Magens einhergeht. In diesem Fall spielen Protonenpumpenhemmer therapeutisch eine entscheidende Rolle. Insulinome hingegen gehen häufig mit rezidivierenden Hypoglykämien einher. Adenome des Hypophysenvorderlappens sind mit 30 % die dritthäufigste Manifestation der MEN 1-Erkrankung (Burgess, 1996, Padberg et al. 1995). Weiterhin neigen Patienten mit oben beschriebener Mutation zu adrenalen Tumoren sowie zu neuroendokrinen Tumoren des Thymus und des Bronchialsystems. Auch Schilddrüsentumoren und meningeale Tumoren sind in der Vergangenheit in diesem Zusammenhang beschrieben worden (Triponez et al. 2006). Zu den häufigsten Manifestationen gehören jedoch der Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappenadenome sowie endokrine Pankreastumoren. Tumorart, Reihenfolge der Tumoren und Manifestationsalter variieren in hereditären Fällen nicht nur zwischen verschiedenen Familien sondern auch innerhalb der Familien selbst (Skogseid et al. 1994).

Liegen bei einer MEN Typ 1 Metastasen in lokalen Lymphknoten und Leber vor ist die Erkrankung häufig bereits fortgeschritten. Hormonelle Syndrome wie z.B. das Zollinger-Ellison-Syndrom treten ebenfalls meist erst im späteren Krankheitsverlauf auf (Skogseid et al. 1996, Skogseid, 2003).

Die heutige klinische Diagnosestellung umfasst ein biochemisches Screeningprogramm für putative Genträger, welches Kalzium, PTH, Prolaktin, IGF, ACTH, Glukose, Insulin, Gastrin, Glukagon, Testosteron, Östrogen, Sekretin, Kortisol, Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure sowie CgA umfasst (Lieber, 2003, Skogseid, 2003, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, 2008). Dieses Programm wird auch bei erstgradigen Familienangehörigen eingesetzt. Es sollte jedoch durch eine Genotypdiagnostik zur Detektion einer vorliegenden Mutation auf dem Menin-Gen ergänzt werden. Weiterhin ist eine Fokussuche des Tumors durch bildgebende Verfahren unerlässlich, wobei die Endosonographie im Hinblick auf pankreatische Beteiligung eine entscheidende Rolle übernommen hat. Selbst bei kleinen Tumoren mit

einem Durchmesser von 1-2 mm, die weder mittels CT, MRT oder Somatostatinrezeptorszintigraphie detektiert werden können, ermöglicht die Endosonographie eine Darstellung (Karges et al. 2000, Kann et al. 2006).

Manifestationsort	Laborchemisches Screening	Bildgebung
Nebenschilddrüse	Calcium, Parathormon intakt	Sonographie
Hypophyse	Prolaktin, STH, IGF-1, ACTH	MRT
Pankreas Magen/ Darm	Glukose, Insulin, Gastrin, Glukagon, Sekretin	Sono- und Endosonographie, ÖGD, Szintigraphie, CT
Andere	Kortisol, Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure, Chromogranin A, Testosteron, Östrogen.	Röntgen, CT, Sonographie

Tabelle 1: Klinisches Screening bei MEN 1 (Lieber, 2003, ergänzt durch: Kann et al. 2006, Skogseid, 2003 und University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, 2008)

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Intervention je nach Manifestation. Bei pankreatischer Beteiligung kann eine Pankreatoduodenektomie mit Entfernung der regionalen Lymphknoten durchgeführt werden, um Metastasierungen und hormonelle Syndrome zu vermeiden. Nicht operable Tumoren können mittels Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid behandelt werden. Auch nach der chirurgischen Entfernung der Tumormasse sollten biochemische Untersuchungen jährlich und eine radiologische Bildgebung jedes zweite bis dritte Jahr durchgeführt werden, um Rezidive zügig zu identifizieren (Skogseid, 2003, Skogseid et al. 1996, Norton et al. 2006). Das mittlere Letalitätätsalter der Patienten mit metastasierten Tumoren beträgt 49 Jahre, wobei meist die Folgen pankreatischer und thymaler Tumoren zum Tode führen (Akerstrom et al. 2005, Skogseid, 2003, Doherty et al. 1998).

1.2.4 Primärer Hyperparathyreoidismus

Der pHPT gehört zu den häufigen endokrinen Erkrankungen des Menschen. Seine Prävalenz beträgt ca. 0,2 bis 0,4 %. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (Jorde et al. 2000). Der sporadische primäre Hyperparathyreoidismus ist charakterisiert durch eine vermehrte Sekretion von Parathormon (PTH). PTH führt durch Freisetzung von Calcium aus dem Knochengewebe, verminderte renale Elimination sowie gesteigerte gastrointestinale Aufnahme von Calcium zu einer

Hypercalziämie. Ursächlich liegen dem pHPT in 80 % der Fälle singuläre Nebenschilddrüsenadenome, in 15 – 20 % parathyreoide Hyperplasien und in 1 – 2 % der Fälle Karzinome der Nebenschilddrüse zu Grunde (Carnevale et al. 2005). Neben einer sporadischen auftretenden Form kann ein familiärer pHPT abgegrenzt werden. Vererbare Syndrome, welche bei etwa 20 Prozent der Patienten mit Hyperplasie der Nebenschilddrüsen vorkommen, umfassen die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 und Typ 2a, die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie und den neonatalen primären Hyperparathyreoidismus (Marcus et al. 1984).

Typische Beschwerden des pHPT werden durch Dekalzifikation, insbesondere der Kortikalis des Knochens, hervorgerufen. Knochenschmerzen und erhöhte Frakturgefährdung sind die Folge. Weiterhin können Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Anorexie und Polyurie sowie Kalziosen der Nieren und der Gefäße auf die Hypercalziämie zurückgeführt werden. Auch neurologische und psychiatrische Symptome, wie Depression, Angst, Schwäche und muskuläre Krämpfe stehen in engem Zusammenhang mit der Erkrankung (Kruse et al. 2007). In schweren Fällen können parathyreotoxische Krisen mit ausgeprägter Symptomatik hervorgerufen werden (Carnevale et al. 2005). Eintritt in die Menopause und jüngeres Alter sind Risikofaktoren für eine Progredienz des pHPT (Silverberg et al. 1999).

In der Mehrzahl der Fälle wird die Diagnose nach dem 40. Lebensjahr gestellt. Sie lässt sich laborchemisch und klinisch stellen. Mehrfach erhöht gemessenes Serumkalzium ($> 2,6 \text{ mmol/l}$) und eine Erhöhung des intakten Serumparathormons (iPTH) sprechen für einen pHPT. Eine vermehrte Kalzium- und Phosphat- sowie c-AMP-Ausscheidung im 24-Stundensammelurin, sowie eine Erniedrigung des Serumphosphates können die Diagnose noch untermauern, sind aber eher als fakultative Nachweismethoden anzusehen (Epstein et al. 1986, Gloth et al. 1995, Marcus et al. 1984, Wemeau, 1995). Zur präoperativen Lokalisation der erkrankten Nebenschilddrüsen kann eine hochauflösende Sonographie des Halses sowie eine SPECT double Phase $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Szintigraphie herangezogen werden (Carty et al. 1997, Carnevale et al. 2005). Therapeutisch sollte eine chirurgische Entfernung durch subtotale oder totale Parathyreoidektomie durch minimal invasive Chirurgie angestrebt werden, wobei auch bei asymptomatischen Patienten eine operative Intervention angezeigt sein kann. Eine Exploration des Zielgebietes durch den erfahrenen Operateur führt in über 95 % der Fälle zum Erfolg und ist damit der gesamten präoperativen Lokalisationsdiagnostik überlegen (Clark, 1994, Clark, 1995).

Um eine postoperative Hypocalziämie zu vermeiden, empfiehlt sich eine Kryokonservierung von operativ gewonnenem Nebenschilddrüsenmaterial, welches bei Bedarf in eine Unterarmmuskelloge des Patienten autotransplantiert werden kann (Zitt, 2008). Um eine erfolgreiche Entfernung des erkrankten Nebenschilddrüsenmaterials zu sichern, sollte intraoperativ die Serumkonzentration von Calcium um mehr als 50 %, verglichen mit dem Ausgangswert, gesunken sein. Postoperativ sollten regelmäßige Kontrollen von Serumcalcium und Parathormon durchgeführt werden. Zur Osteoporoseprophylaxe sind insbesondere bei postmenopausalen Frauen Östrogene, Bisphosphonate sowie SERM indiziert (Carnevale et al. 2005).

1.2.5 Hypophysenadenome

Hypophysenadenome sind meist gutartige, von Zellen des Hypophysenvorderlappens ausgehende, nicht selten auch infiltrativ in ihre Umgebung einwachsende Tumoren. Raumforderungen der Hypophyse machen ca. 10 % der intrakraniellen Tumoren aus (Buchfelder, 1999). Die geschätzte Inzidenz der Hypophysenvorderlappenadenome, die einer Therapie bedürfen, liegt bei 8 - 10/ 1.000 000 pro Einwohner und Jahr (Ambrosi et al. 1991). Von zahlreichen Möglichkeiten der Einteilung von Tumoren in der Hypophysenregion haben sich zwei bis heute bewährt. Nach der Größe werden Mikroadenome (< 10 mm) von Makroadenomen (> 10 mm) unterschieden (Hardy, 1969). Ab einer Tumorgöße von > 40 mm spricht man von einem Riesenadenom (Synom et al. 1979). Weiterhin ist eine Einteilung nach Aktivität und Ursprung der Tumoren in hormoninaktive Adenome (HIA), in hormonproduzierende Adenome (HPA) sowie in andere selläre Raumforderungen (ASRF) möglich. Als ASRF werden Tumoren nicht sellären Ursprunges bezeichnet, die durch ihre Lokalisation eine Verdrängung der Hypophyse und damit eine Funktionseinschränkung hervorrufen können (Buchfelder, 1999). Immunhistochemisch lassen sich hauptsächlich HIAs und Prolaktinome nachweisen. Eine Ausdehnung kann sowohl intrasellär, parasellär, suprasellär, sphenoidal, subfrontal als auch retrosellär beobachtet werden. Sind mit dem Hypophysentumor systemische oder cerebrospinale Metastasen vergesellschaftet, spricht man von einem Hypophysenkarzinom (Buchfelder, 1999, Kontogeorgos, 2005). Die Kernspintomographie ist heute die beste diagnostische Methode zur Dokumentation von Tumorlokalisation- und ausdehnung (Buchfelder, 1999).

Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des Adenoms auf transsphenoidalem oder transkraniellem Zugangsweg. Eine transsphenoidale Operation bietet sich für

intraselläre sowie für extraselläre Tumoren mit breiter Kommunikation zwischen den intra- und extrasellären Anteilen an. Tumoren, die in ihrer Masse extrasellär gelegen sind, eine asymmetrische Ausdehnung oder eine fehlende Kommunikation zur Sella turcica aufweisen, müssen auf transkraniellem Wege operiert werden (Hardy et al. 1969, Buchfelder, 1999). Intraoperative Hormonbestimmungen sowie Resektionskontrollen durch ein Open-MRT lassen die chirurgischen Maßnahmen überprüfen (Abe et al. 1998, Jho et al. 1997). Anhand eines postoperativen MRTs wird die Radikalität der Operation abschließend geprüft. Operationsbedingte Artefakte können jedoch noch 2 - 3 Monate nach dem chirurgischen Eingriff beobachtet werden. Sollte postoperativ Resttumorgewebe nachgewiesen werden, so kann eine Radiotherapie indiziert sein, insbesondere wenn eine Progressionstendenz besteht. Die konventionelle Radiotherapie mit schnellen Elektronen im Megavoltbereich ist die häufigste angewendete Bestrahlungstherapie (Eastman et al. 1979, Witt et al. 1998). Langfristig ist jedoch mit einer Verschlechterung der hypophysären Partialfunktion zu rechnen, da sich das Adenomgewebe strahlenphysiologisch ähnlich wie normales Hypophysengewebe verhält. Seit jüngerer Zeit steht auch eine fokussierte Radiotherapie als Alternative zur Verfügung. Es handelt sich um eine stereotaktisch gesteuerte Konvergenzbestrahlung, welche Kobalt als Strahlenquelle nutzt (Landolt et al. 1998). Ein weiterer chirurgischer Eingriff ist bei erneuter Symptomatik mit der Möglichkeit der kompletten Entfernung des Resttumors indiziert (Benveniste et al. 2005). Nicht operable Patienten können mittels Radiotherapie sowie je nach Symptomatik und Tumortyp auch konservativ medikamentös behandelt werden (Mortini et al. 2005).

1.2.5.1 Hormoninaktive Hypophysenadenome

Hormoninaktive Vergrößerungen der Hypophyse finden sich bei ca. 10% der normalen Bevölkerung (Hall et al. 1994). Da bei HIAs keine vermehrte Hormonproduktion vorliegt, werden die Beschwerden der Patienten durch Größenausdehnung des Adenoms bestimmt. Charakteristisch ist ein Chiasma-Syndrom, welches mit Sehstörungen und Kopfschmerzen einhergeht. Die Symptomatik wird durch die anatomische Nähe zum Chiasma opticum bestimmt. Gesichtsfeld- und Visusbestimmungen dokumentieren die Funktionseinschränkung. Okulomotoriusparesen können bei parasellärem Wachstum mit Invasion und Kompression des Sinus cavernosus und den darin enthaltenen optomotorischen Hirnnerven entstehen. Auch progrediente Hypophysenvorderlappeninsuffizienzen sind beschrieben, bei denen eine entsprechende Hormonsubstitution

erforderlich werden kann (Buchfelder, 1999). Inzidentalome hingegen sind in bildegebenden Verfahren zufällig entdeckte Tumoren der Hypophyse. Meist wird die bildgebende Diagnostik primär nicht wegen der Hypophyse durchgeführt. Bei Inzidentalomen handelt es sich histologisch häufig um Adenome (Mavrakis et al. 2004).

1.2.5.2 Hormonproduzierende Hypophysenadenome

Hypophysenadenome gehen häufig mit einer Vergrößerung der Hypophyse einher. Die Symptome werden durch die sezernierten Hormone bestimmt. Prolaktinome machen 50 – 60 % der sezernierenden Adenome aus. Weitere 20 % sind somatotrope Adenome mit STH- Sekretion und 10 % kortikotrope Adenome mit ACTH- Sekretion (Biller, 1999, Aron et al. 2001).

1.2.5.3 Prolaktinome

Prolaktinome sind die häufigsten endokrin aktiven Tumoren der Hypophyse. Sie zählen auch im Rahmen der MEN 1 mit ca. zwei Dritteln zu den am zahlreichsten beobachteten Hypophysenläsionen (Verges et al. 2002). Bei der sporadischen Form werden Frauen insbesondere im Alter von 20 bis 50 Jahren im Verhältnis von 10:1 häufiger diagnostiziert als Männer (Ciccarelli et al. 2005). Ein Prolaktinom ist ein prolaktinsezernierendes, meist chromophobes Hypophysenadenom. Häufig lassen sich Serumprolaktinkonzentrationen über 200 ng/ml nachweisen, wobei die Höhe der Konzentration häufig eine Korrelation zur Tumorgroße aufweist. Bei weiblichen Patienten treten Zyklusunregelmäßigkeiten bis hin zur Amenorrhoe, sowie Galaktorrhoe auf. Beim Mann steht ein Potenz- und Libidoverlust im Vordergrund der Symptomatik (Buchfelder, 1999).

Die Therapie erfolgt primär medikamentös durch eine dopaminerge Medikation. Mittel der ersten Wahl ist derzeit Cabergolin, welches zu einer Hemmung der Prolaktinsekretion führen kann und eine antiproliferative Wirkung auf das Tumorgewebe ausübt. Eine Indikation für eine operative transsphenoidale Adenomexstirpation besteht nur bei fehlender medikamentöser Ansprechbarkeit (Molitch et al. 1996, Buchfelder, 1999, Colao et al. 2003).

1.2.5.4 Somatotrope Hypophysenadenome

Somatotrope Hypophysenadenome weisen eine Hypersekretion von dem Wachstumshormon STH auf. Die Wirkung von STH wird überwiegend indirekt durch

den insulin like growth factor 1 vermittelt. Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt bei 3,3 Personen auf eine Millionen Einwohner (Melmed et al. 1995). Sind die Epiphysenfugen der Patienten noch nicht geschlossen, kommt es zu einem hypophysär bedingten Riesenwuchs. Bei Erwachsenen hingegen führt eine exzessiv erhöhte STH-Konzentration im Serum zu dem Krankheitsbild der Akromegalie. Die Symptomatik der Akromegalie besteht im Wachstum der Akren, in vielfältigen Organomegalien sowie Stoffwechselstörungen. Karpaltunnelsyndrome, Hyperhidrosis sowie eine pathologische Glukosetoleranz gehören ebenfalls zur Beschwerdesymptomatik.

Ein OGTT kann zum Ausschluss einer Akromegalie beitragen, da eine fehlende Supprimierbarkeit der STH-Konzentration nach einer Glukosebelastung ein somatotropes Hypophysenadenom in der Regel ausschließt (Barkan 1997, Losa et al. 1989).

Ziel der Therapie ist die Normalisierung der Hormonsekretion, wobei die operative Entfernung des Adenoms die Therapie der Wahl darstellt (Barkan, 1997, Ezzat, 1997, Fahlbush et al. 1992, Melmed, 1990). Durch den operativen Eingriff kommt es in 50 % der Fälle zu einer Normalisierung der STH-Sekretion (Losa et al. 1989, Fahlbusch et al. 1992). Bei nicht vollständig entfernten Tumoren sollte zunächst eine Reoperation in Erwägung gezogen werden (Abe et al. 1998). Bei umschriebenen Tumorresten kommt auch eine postoperative Radiotherapie in Betracht, die laut Minniti et al. (2005) gute Erfolge bei nicht operablen Patienten erzielen kann. Für Patienten, die weder operativ noch strahlentherapeutisch behandelt werden können, steht eine medikamentöse Therapie mit Octreotid, einem Somatostatinanalogon, zur Verfügung. Somatostatinanaloga werden peri- oder postoperativ sowie nach Bestrahlung zur Tumorreduktion und Senkung der STH-Konzentration eingesetzt (Melmed et al. 1995). 1975 bewiesen Chiodini et al., dass auch Dopaminagonisten die STH-Sekretion vermindern können. Heute werden jedoch nur 10 % der Akromegaliepatienten mit Dopaminagonisten therapiert, da es lediglich zu einer diskreten Senkung der STH-Hypersekretion führt (Buchfelder, 1999). Eine weitere wirksame Behandlungsoption stellt die Therapie mit einem STH-Rezeptorantagonisten, wie beispielsweise Pegvisomant dar. Laut einer Studie von Schreiber et al. (2007) kann Pegvisomant als gut verträgliches Medikament zur effektiven Senkung von IGF 1 eingesetzt werden.

1.2.5.5 Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom ist bedingt durch einen chronischen Glukokortikoidexzess unterschiedlicher Genese und geht mit Stammfettsucht, Mondgesicht, Muskelschwäche, arterieller Hypertonie und einer pathologischer Glukosetoleranz einher. Ursächlich können periphere kortisolproduzierende Nebennierenrindentumoren und paraneoplastische Freisetzungen von ACTH sein. ACTH stimuliert die Nebenniere zur Synthese von Hormonen, insbesondere von Glukokortikoiden. Auch der Morbus Cushing als ACTH-sezernierendes Adenomen des HVL spielt in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle. Ferner sind iatrogene Formen durch Langzeittherapie mit ACTH oder Glukokortikoiden bekannt. Man geht davon aus, dass bei 85 % der auftretenden Cushing-Syndrome ein ACTH-produzierendes Adenom des Hypophysenvorderlappens zu Grunde liegt (Mampalam et al. 1988, Fahlbusch et al. 1986). Häufig handelt es sich hierbei um Mikroadenome, die in 50 % der Fälle nicht direkt in bildegebenden Verfahren dargestellt werden können (Buchfelder et al. 1993).

Da eine Bildgebung insbesondere bei Mikroadenomen selbst durch hochauflösende Kernspintomographen erschwert ist, spielen endokrinologische Funktionstests eine wichtige Rolle in der Diagnostik. Hierzu steht sowohl ein niedrig- als auch ein hochdosierter Dexamethasonhemmtest zu Verfügung. Nach der Einnahme von 2 mg Dexamethason um Mitternacht kommt es beim niedrigdosierten Hemmtest zu einer unzureichenden Suppression des um 8 Uhr am Folgetag bestimmten Serumkortisols. Im hochdosierten Dexamethason-Hemmtest wird hingegen nach Gabe von 8 mg Dexamethason eine Suppression der Kortisolkonzentration bei zentralem Cushing-Syndrom beobachtet, welche bei Nebennierenrindentumoren oder bei ektooper ACTH-Sekretion ausbleibt. Zu dem kann eine Erhöhung des freien Kortisols im 24-Stundensammelurin sowie eine Aufhebung der zirkadianen Rhythmik des Serumkortisols im Tagesprofil klassisch beobachtet werden. Differentialdiagnostisch sind die ACTH-Konzentrationen bei adrenalen Cushing-Syndromen supprimiert, während beim zentralen Cushing-Syndrom ein Anstieg der ACTH-Konzentration nachgewiesen werden kann. Weiterhin kann nach einer CRH-Stimulation im CRH-Test eine Erhöhung von ACTH auf ein zentrales Cushing-Syndrom hinweisen. Als zusätzliche Diagnostik steht eine seitengetrennte, bilaterale, simultane Blutentnahme aus den Sinus petrosi inferiores zur Verfügung. Ein ACTH-Konzentrationsgradient zwischen zentralem und peripherem venösem Blut findet sich bei HVL-Adenomen,

nicht dagegen bei paraneoplastischer Cushing-Symptomatik (Buchfelder, 1999, Oldfield et al. 1991).

Sollten hypophysäre Mikroadenome für das Vorliegen des Cushing-Syndroms verantwortlich sein, so kann durch eine transsphenoidale Sellaexploration mit Adenomexstirpation in 70 – 90 % der Fälle eine Remission erreicht werden (Mampalam et al. 1988, Fahlbusch et al. 1986). Eine postoperative Bestimmung des freien Kortisols im 24-Stundensammelurin oder eine normale Suppression von Kortisol nach Gabe von niedrig dosiertem Dexamethason kann eine postoperative Remission anzeigen (Fahlbusch et al. 1986). Häufig tritt nach einer erfolgreichen Operation eine relative Nebenniereninsuffizienz ein, die sich meist nach wenigen Monaten spontan erholt. Eine vorübergehende Substitution von Kortikosteroiden kann erforderlich werden (Bochiccio et al. 1996). Kommt es nach einer Operation nicht zu einer Normalisierung der Kortisolkonzentration, so kann eine Radiotherapie der Sellaregion oder eine Adrenalektomie indiziert sein (Buchfelder, 1999).

1.2.6 Nebennierentumoren

Raumforderungen im Bereich der Nebenniere stellen mit einer Prävalenz von 2 – 8 % nach Autopsiestudien einen häufigen Befund dar (Kloos et al. 1995). Hormoninaktive Adenome sind mit 80 % die häufigsten Tumoren der Nebenniere. Durch den Einsatz moderner bildgebender Verfahren werden Inzidentalome zufällig entdeckt und besitzen selten einen Krankheitswert (Jockenhövel et al. 2001, Beuschlein et al. 2006). Differentialdiagnostisch seien die hormonproduzierenden Tumoren wie das Phäochromozytom, das adrenale Cushing-Syndrom, androgenproduzierende Tumoren der Nebenniere und das Conn-Syndrom genannt (Jockenhövel, et al. 2001, Auermann et al. 2003). Beim Conn-Syndrom handelt es sich um ein seltenes aldosteronproduzierendes Nebennierenrindenadenom, bei dem als Leitsymptom eine arterielle Hypertonie und eine Hypokaliämie auftreten können.

Primäre Nebennierenkarzinome sind selten und machen weniger als 0,2 % aller Karzinome aus. Die Inzidenz liegt bei 0,06 - 0,2 pro 100.000 Einwohner und Jahr (Kloos et al. 1995, Wooten et al. 1993).

Diagnosekriterien für ein Nebennierenkarzinom sind die lokale Invasion von Nachbargewebe und Metastasierungen (Menon et al. 2006). Ein Häufigkeitsgipfel der Nebennierenkarzinome lässt sich im 5. und 6. Dezenium mit einem geringgradig höheren Frauenanteil nachweisen. Bei etwa der Hälfte dieser Tumoren lässt sich eine hormonelle

Aktivität mit entsprechenden klinischen Symptomen nachweisen. Im Gegensatz zu hormonproduzierenden Nebennierenadenomen, die vorwiegend Kortisol sezernieren, zeigt das Nebennierenrindenkarzinom sowohl oft eine erhöhte Kortisol- als auch eine erhöhte Androgensynthese. Meist ist das Tumorleiden bei Diagnosestellung bereits fortgeschritten, so dass Symptome wie Schmerzen, Gewichtsverlust und eine palpable Tumormasse vorliegen. Wegen der unauffälligen Klinik werden hormoninaktive Tumoren meist spät diagnostiziert (Jockenhövel et al. 2001).

Die hormoninaktiven Adenome kommen bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vor und werden selten bei Patienten vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert. Ihre Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und zeigt eine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit metabolischem Syndrom sowie Diabetes mellitus (Kloos et al. 1995).

Ziel der Diagnostik ist es, die exstirpationsbedürftigen Tumoren von denen zu trennen, die keiner chirurgischen Therapie bedürfen. Bei klinisch richtungsweisenden Befunden sollte eine gezielte Hormondiagnostik erfolgen. Eine Basisdiagnostik zum Ausschluss eines Phäochromozytoms sowie eines Cushing-Syndroms ist obligat (Beuschlein et al. 2006). Häufig werden in der bildgebenden Diagnostik nur unspezifische Veränderungen in der Computertomographie beobachtet. Eine zusätzliche Kontrastmittelgabe weist insbesondere bei Adenomen eine Sensitivität von 85 – 97 % und Spezifität von 92 – 100 % auf (Heinz-Peer et al. 1999). Auch die MRT kann Nebennierenläsionen detektieren. Zur ätiologischen Zuordnung von Nebennierentumoren kann eine Chemical-Shift-MRT, die auf Unterschieden in der Resonanzfrequenz von Protonen in Wasser- und Triglyzeridmolekülen basiert, eingesetzt werden. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann relativ zuverlässig zwischen benignen Nebennierentumoren mit relativ hohem Lipidanteil und Tumoren mit eher geringerem Lipidanteil, wie beispielsweise Phäochromozytomen oder Metastasen, unterschieden werden (Mayo-Smith et al. 1995). Feinnadelpunktionen können zur histologischen Diagnostik und damit zur Beurteilung des Dignitätsgrades des Tumors herangezogen werden. Eine Indikation für eine konventionelle Feinnadelbiopsie ist beispielsweise auch der bestehende Verdacht auf eine Nebennierenmetastase eines bekannten extraadrenalen Tumors (Jockenhövel et al. 2001). Feinnadelbiopsien sind endosonographisch durchführbar und mit einer geringen Komplikationsrate behaftet (Meyer, 2006).

Die Therapie der Wahl bei endokrin aktiven Nebennierentumoren ist die laparoskopische Entfernung des Tumors, da sie sich im Gegensatz zu der offenen Adrenalektomie durch eine geringe Komplikationsrate sowie durch eine geringe

Morbidität auszeichnet (Walz et al. 2001, Janetschek et al. 2000, Cyriac et al. 2006). Auch Tumoren, die ein rasches Wachstum aufweisen sowie Nebennierentumoren > 6 cm sollten chirurgisch entfernt werden (Kloos et al. 1995). Bei inoperablen endokrin aktiven Tumoren kommt eine medikamentöse Therapie in Betracht. Spironolakton kann als Aldosteronantagonist und Ketoconazol zur adrenostatischen Therapie eingesetzt werden. Auch Antihypertensiva kommen zum Einsatz. Bei hormonell inaktiven Nebennierenraumforderungen unter 5 cm sollten Verlaufskontrollen in regelmäßigen halbjährlichen Abständen erfolgen (Jockenhövel et al. 2001). Ein primäres Nebennierenkarzinom kann nur kurativ therapiert werden, wenn eine Resektion des Tumors in toto erfolgt. Als systemische Chemotherapie hat sich bei nicht resektablen Tumoren das Adrenolytikum Mitotane etabliert (Wunderlich et al. 1996).

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen Serum-Chromogranin A und verschiedenen endokrinen Erkrankungen aufzudecken.

Ein besonderes Augenmerk lag auf folgenden Fragen:

- Welcher Wertebereich von Serum-Chromogranin A ist bei endokrinologisch gesunden Personen zu erwarten?
- Können alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei endokrinologisch gesunden Personen aufgezeigt werden?
- Besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Serum-Chromogranin A-Erhöhung und dem Vorliegen eines Phäochromozytoms? Kann Chromogranin A als wegweisender Tumormarker bei Phäochromozytomen eingesetzt werden?
- Wie ist Verhalten von Chromogranin A bei verschiedenen anderen endokrinen Erkrankungen zu interpretieren?

2. Material und Methoden

2.1 Ziel der Studie

Primäres Studienziel dieser Arbeit war es den Zusammenhang zwischen Serum-Chromogranin A und verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen detailliert zu untersuchen. Dabei wurde Serum-CgA von Patienten mit endokrinologischen Erkrankungen den CgA-Konzentrationen von endokrinologisch gesunden Personen gegenübergestellt. Außerdem galt es einen Normwert für Serum-CgA von endokrinologisch gesunden Personen zu definieren und alters- bzw. geschlechtsspezifische Unterschiede aufzudecken.

2.2 Datenerhebung und Erfassung

Datenerfassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, statistische Datenauswertung von Serum-CgA, welches im endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Marburg im Zeitraum von 1. September 2002 bis 2. Juni 2004 erhoben wurde. In dieser Zeit konnten 1302 CgA-Konzentrationen bestimmt werden, von denen 410 in die Auswertung aufgenommen wurden. Die Ursache liegt in der wiederholten Konzentrationsbestimmung von CgA bei zahlreichen Patienten. Bei Mehrfachmessung wurde lediglich der höchste CgA-Wert in die Auswertung aufgenommen. Die erhobenen Konzentrationen konnten über die persönliche Identifikationsnummer Patienten im Alter von 9 bis 88 Jahren zugeordnet werden. Mit Hilfe des klinikinternen Patientenverwaltungssystems „Orbis“ und der digitalen Krankenakte wurden die Chromogranin A-Werte der Patienten den zugehörigen Erkrankungen anschließend gegenübergestellt. Methodisch bedingt konnten die vorhandene Nierenfunktion der Patienten sowie Begleitmedikation (z.B. Protonenpumpeninhibitoren) nicht eruiert werden.

Um eine Aussage über den Zustand der jeweiligen Erkrankung zum Zeitpunkt der CgA-Bestimmung machen zu können, wurde anschließend mit Hilfe der Befunde der durchgeführten bildgebenden Diagnostik die Aktivität der Erkrankung beurteilt. Insbesondere wurden Befunde von CT und MRT sowie Sonographie und Szintigraphie herangezogen. Relevante Operationen wurden ebenfalls berücksichtigt.

Endokrinologisch multimorbide Patienten wurden der Erkrankung zugeordnet, die laut Literatur am wahrscheinlichsten zu einem Anstieg des Chromogranin A im Serum führt.

Außerdem ist zu erwähnen, dass CgA-Messwerte in Bezug auf Phäochromozytome auch nach dem oben genannten Zeitraum in die Auswertung aufgenommen wurden. Ursächlich hierfür ist die Rarität der Erkrankung, die mit sehr geringen Fallzahlen einhergeht.

Datenerhebung

In der Studie wurden folgende Daten erhoben:

1. Persönliche Identifikationsnummer
2. Name der Patienten
3. Geburtsdatum der Patienten
4. Alter der Patienten
5. Labornummer
6. Chromogranin A-Konzentration im Serum
7. Endokrinologische Erkrankung
8. Morphologisches Korrelat in der Bildgebung
9. Operationen

Folgende Erkrankungen wurden detailliert untersucht:

1. Phäochromozytome
2. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren
3. Lungenkarzinoide
4. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
5. Primärer Hyperparathyreoidismus
6. Hypophysenadenome
7. Nebennierenadenome

Außerdem konnte zusätzlich ein weiteres Kollektiv mit Personen ohne endokrinologische Erkrankung gebildet werden.

2.3 Prinzipien der Chromogranin A-Bestimmung

Die quantitative Chromogranin A-Bestimmung in vitro erfolgt mittels Chromogranin A Elisa Kit. Humanes EDTA- oder Heparinplasma werden als Substrat bei Raumtemperatur verwendet. Das Chromogranin A Elisa Kit ist ein Doppelantikörper-Sandwich Essay. Das Essay verwendet Kaninchenantikörper gegen ein C-terminales

Fragment von menschlichem Chromogranin A. Die mit dem Test bestimmten Chromogranin A-Konzentrationen werden in U/l angegeben.

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenauswertung wurde als Software SPSS 12.0 für Windows herangezogen und Grafiken daraus übernommen bzw. Tabellen in Excel erstellt.

Verwendete Testverfahren

- Zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde in dieser Arbeit der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Als nichtparametrischer Test findet er bei nicht normalverteilten Daten Anwendung. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein parameterfreier statistischer Test. Er dient zur Überprüfung von Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger, derselben Grundgesamtheit zugehöriger Variablen.
- Korrelationen für verteilungsunabhängige Daten wurden nach Spearman berechnet. Der Spearman-Rho-Koeffizient ist ein Zusammenhangsmaß, bei dem Messungen der monotonen Abhängigkeit von wenigstens ordinalskalierten Variablen durchgeführt werden. Je höher der Betrag ist, desto höher ist auch die lineare Abhängigkeit zwischen den zu untersuchenden Variablen. Im Falle der exakten linearen Abhängigkeit nimmt der maximale Betrag den Wert Eins, besteht kein Zusammenhang nimmt er den Wert Null an.
- Weiterhin wurden Konfidenzintervalle errechnet, bei denen es sich um Wertebereiche handelt, in denen die interessierenden Parameter der Grundgesamtheit mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind.
- Auch der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest fand Anwendung. Er prüft die Anpassung einer beobachteten Verteilung an eine zu erwartende Verteilung. Besonders beim Vorliegen kleiner Stichprobenumfänge entdeckt dieser Test Abweichungen von der Normalverteilung.

Je nach Fragestellung wurden verschiedene Testverfahren verwendet. Die errechneten p-Werte zeigen die Signifikanz des Testes auf. Testergebnisse mit p-Werten zwischen 0,01 und 0,05 werden als signifikant bezeichnet, Werte $< 0,01$ als hochsignifikant.

Bei Korrelationen gilt ein Korrelationskoeffizient ab 0,7 als ausreichend „straff“ für einen statistisch nachgewiesenen Zusammenhang.

3. Ergebnisse

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 410 CgA Patienten, von denen 95 in die Gruppe der endokrinologisch gesunden Personen einbezogen werden konnten. 315 weiteren Patienten konnte ein spezifisches endokrinologisches Krankheitsbild zugeordnet werden. Von den 315 erkrankten Personen wiesen 9 Patienten ein Phäochromozytom auf. Die Zusammenhänge zwischen Chromogranin A und den entsprechenden Krankheitsbildern wurden wie folgt untersucht. Zur vereinfachten Illustration wurde eine Kurvenanpassung der Skalen durchgeführt und die CgA-Parameter logarithmisch mit einer Basis von 10 dargestellt.

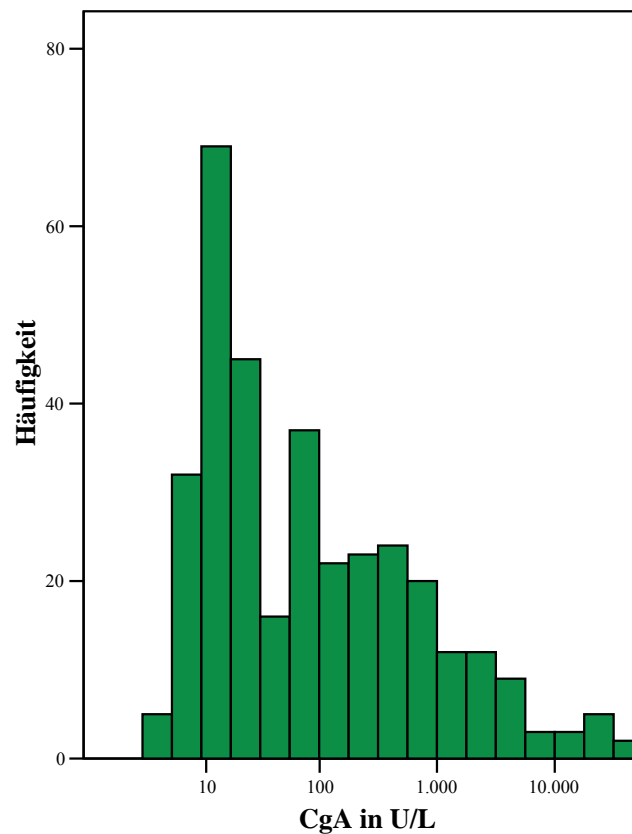


Abbildung 1: Überblick über Häufigkeiten der in die Arbeit aufgenommenen Chromogranin A-Serumkonzentrationen in U/l

3.1 CgA bei endokrinologisch gesunden Personen

Die untersuchten endokrinologisch gesunden Personen ($n = 95$), welche per Definition keine endokrinologischen Erkrankung aufwiesen, zeigten folgende geschlechtsspezifische Verteilung. 44,2 % der untersuchten Personen waren weiblichen ($n = 42$), 55,8 % männlichen Geschlechts ($n = 53$). Das Alter der Patienten dieses

Kollektivs konnte zwischen 9 und 86 Jahren beziffert werden, wobei das Durchschnittsalter bei 45,9 Jahren lag. Die Verteilung der ermittelten CgA-Messwerte der endokrinologisch gesunden Personen konnten wie folgt ermittelt werden.

Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Sa
1,43	129,82	20,52	11,83	24,74

Tabelle 2: Deskriptive Statistik zu CgA-Konzentrationen in U/l bei endokrinologisch gesunden Personen (n = 95)

3.1.1 Geschlechtsspezifische Verteilung von CgA

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
Männer	42	1,43	71,48	16,25	16,87
Frauen	53	4,00	129,82	23,90	2,26

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Verteilung der CgA-Konzentrationen in U/l bei endokrinologisch gesunden Personen (n = 95)

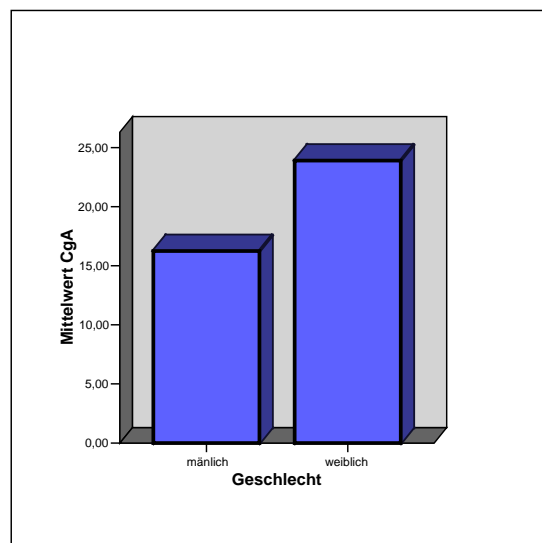


Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Verteilung der CgA-Mittelwerte in U/l von endokrinologisch gesunden Personen (n =95)

3.1.2 Altersspezifische Verteilung von CgA

Eine Korrelation des Alters mit den entsprechenden CgA-Serumkonzentrationen wurde mit Hilfe des Spearman-Rho-Tests untersucht. Der Korrelationskoeffizient konnte bei 0,253 ermittelt werden.

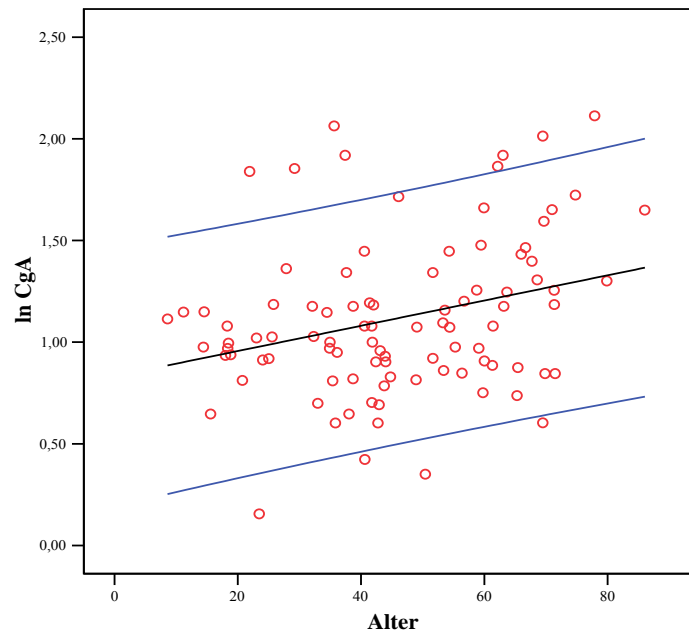


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Altersverteilung von CgA-Konzentrationen in ln U/l von endokrinologisch gesunden Personen (n = 95)

3.1.3 Bestimmung des Referenzbereiches von CgA

Zur Bestimmung der Referenzwerte wurden Konfidenzintervalle der CgA-Konzentrationen mit Hilfe des Punktschätzers errechnet. Besondere Bedeutung haben die empirischen Quantilen von 97,5 % und 2,5 %.

Emp. Quantile in %	CgA in U/l
100	129,82
97,5	103,17
75	20,26
50	11,83
25	7,50
2,5	2,65
1	1,43

Tabelle 4: Empirische Quantilen der CgA-Serumkonzentration von endokrinologisch gesunden Personen

Der Median der Chromogranin A-Messwerte von endokrinologisch gesunden Personen (n = 95) lag bei 11,83 U/l. Der höchste Wert wurde bei 129,82 U/l, der niedrigste bei 1,43 U/l ermittelt. Für die Untersuchung wurden insbesondere die Q 97,5 % und die Q 2,5 % herangezogen. Die ermittelte Q 97,5 % von 103,17 U/l besagt, dass bei 2,5 % der untersuchten Normalpersonen der CgA-Serumkonzentration nicht im Bereich zwischen

1,43 und 103,17 U/l lag, sondern in einem höheren Bereich ermittelt wurde. Die Q 2,5 % hingegen zeigt auf, dass 2,5 % der ermittelten CgA-Werte im Bereich zwischen 1,43 U/l und 2,65 U/l lagen.

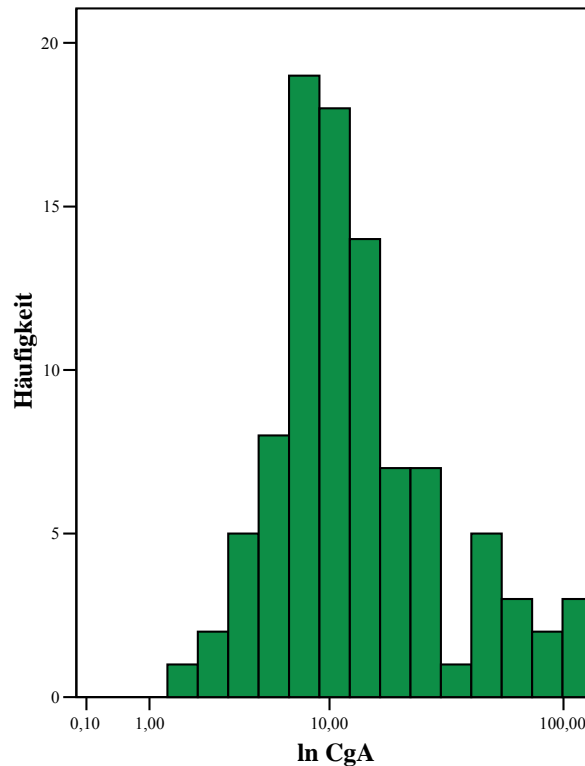


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung von CgA-Konzentrationen in U/l von endokrinologisch gesunden Personen

3.2 CgA bei verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen

Im weiteren Verlauf werden Chromogranin A-Serumkonzentrationen von insgesamt 315 Patienten mit verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen analysiert. Die den Krankheitsbildern zugeordneten Messwerte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test dem Normalkollektiv gegenübergestellt und graphisch dargestellt.

3.2.1 Chromogranin A bei Phäochromozytomen/ Paragangliomen

Insgesamt konnten neun Chromogranin A-Konzentrationen von Patienten mit aktivem Phäochromozytomen im Alter von 33 bis 68 Jahren in die Auswertung aufgenommen werden. Das Kollektiv umfasst fünf weibliche und vier männliche Personen. Bei zwei Patienten konnte eine MEN 2-Erkrankung nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Patienten lag bereits eine Metastasierung vor. Der Mann-Whitney-U-Test ergibt im Vergleich zum Normalkollektiv eine Signifikanz von $p = 0,02$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
9	11,00	1171,00	215,78	384,15

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der CgA-Konzentrationen in U/l bei Phäochromozytompatienten

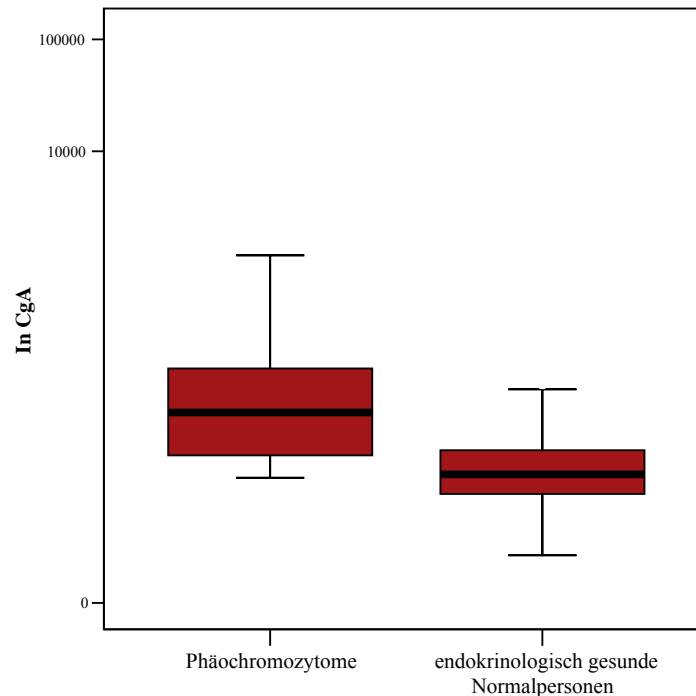


Abbildung 5: Chromogranin A-Serumkonzentrationen von Patienten mit Phäochromozytom (n = 9) und CgA bei endokrinologisch gesunden Personen (n = 95)

3.2.2 Chromogranin A bei bei gastroenteropankreatischen NETs

Das Kollektiv der Patienten mit GEP-Tumor umfasst insgesamt 213 Patienten, davon 113 Männer und 100 Frauen, im Alter von 14 bis 81 Jahren. Einige Tumoren sind bis zum Zeitpunkt der CgA-Bestimmung bereits teilreseziert worden. Von den Patienten dieses Kollektives wurden elf Patienten im Rahmen der MEN Typ 1 diagnostiziert. Bei gastroenteropankreatischen Tumoren können verschiedene Tumorlokalisationen unterscheiden werden. In dieser Studie lag folgende Verteilung vor.

	Anzahl
NET des Pankreas	88
NET des Dünndarms	114
NET des Magens	7
NET des Colons	7

Tabelle 6: Anzahl der unterschiedlichen Ausprägungen von gastroenteropankreatischen NETs

Zu beachten ist, dass ein Patient dieses Kollektivs ($n = 213$) sowohl einen neuroendokrinen Tumor des Pankreas als auch des Colons aufwies. Zwei weitere Patienten zeigten in bildgebenden Verfahren sowohl einen Pankreas-, als auch einen Dünndarm-NET. Der Mann-Whitney-U-Test, der die CgA-Serumkonzentrationen der Patienten mit gastroenteropankreatischem Tumor mit dem Kollektiv der endokrinologisch gesunden Personen vergleicht, ergab eine Signifikanz von $p = 0,00$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
213	2,44	37405,00	1295,26	4705,07

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zu Chromogranin A-Serumkonzentrationen in U/l bei Patienten mit gastroenteropankreatischem neuroendokrinen Tumor

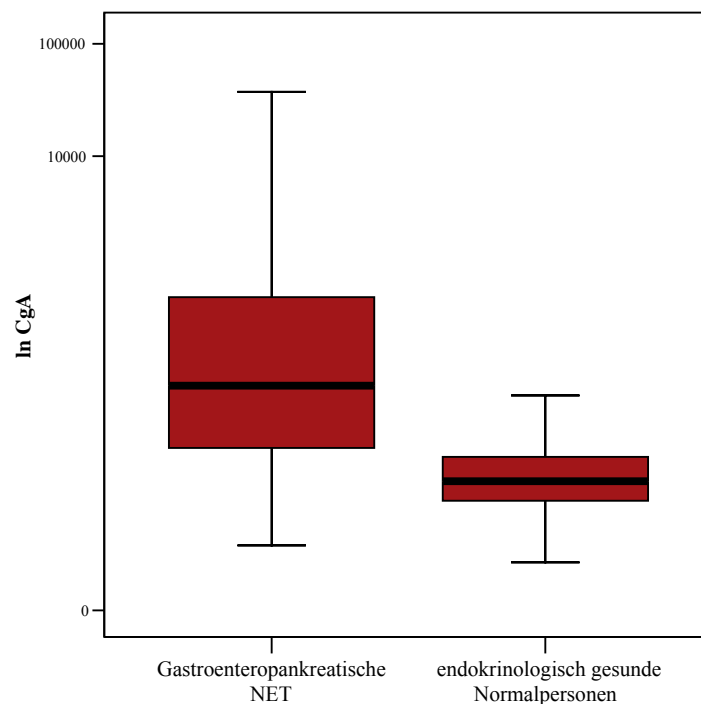


Abbildung 6: CgA-Serumkonzentrationen bei Patienten mit gastroenteropankreatischem neuroendokrinen Tumor ($n = 213$) sowie CgA-Serumkonzentrationen von endokrinologisch gesunden Personen ($n = 95$)

3.2.3 Chromogranin A bei Lungenkarzinoiden

Das Patientenkollektiv der Patienten mit pulmonalem neuroendokrinen Tumor umfasst insgesamt 26 Patienten im Alter von 22 bis 72 Jahren. Es konnten sowohl 13 Männer, als auch 13 Frauen in die Studie aufgenommen werden. Im Vergleich mit dem Normalkollektiv ($n = 95$) ergibt der Mann-Whitney-U-Test eine Signifikanz von $p = 0,00$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
26	8,05	220230,00	12012,57	43203,24

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zu CgA-Serumkonzentrationen in U/l bei Patienten mit pulmonalem NET in der Anamnese

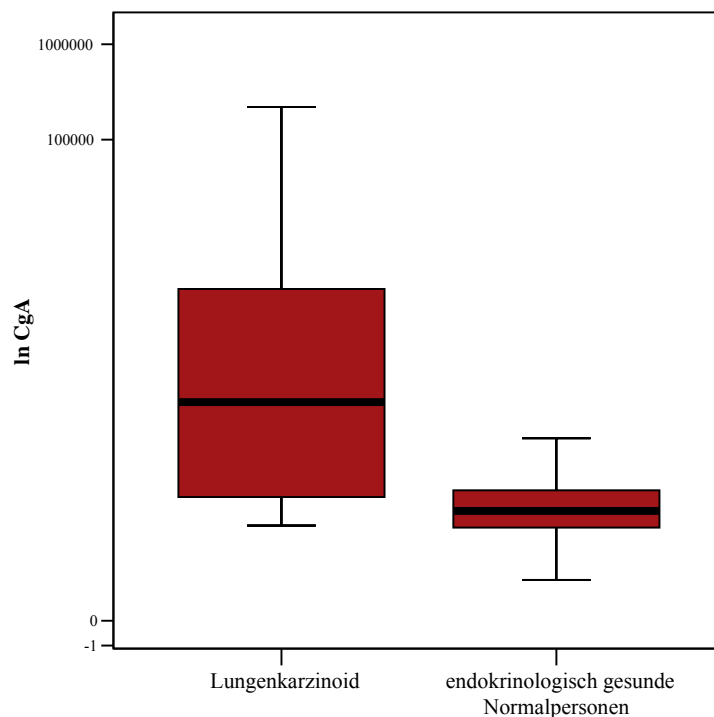


Abbildung 7: CgA-Serumkonzentrationen bei Patienten mit bronchialen neuroendokrinen Tumoren (n = 26) versus Serum-CgA-Konzentrationen von endokrinologisch gesunden Personen (n = 95)

In dem Kollektiv von 26 Personen konnte bei 21 Patienten ein direkter Nachweis von Tumormasse zum Zeitpunkt der Chromogranin A-Bestimmung im Rahmen von bildgebenden Verfahren erfolgen. Bei 5 Patienten wurde eine Teil-/Resektion der Tumormasse vor Bestimmung des CgA durchgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test, der die CgA-Messwerte der Patienten mit aktiver Erkrankung (n = 21) mit dem Normalkollektiv vergleicht ergibt eine Signifikanz von $p = 0,00$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
21	8,05	220230,00	14869,27	47839,23

Tabelle 9: Serum-CgA in U/l bei Patienten mit pulmonalem neuroendokrinen Tumor mit nachgewiesener Tumormasse in der bildgebenden Diagnostik

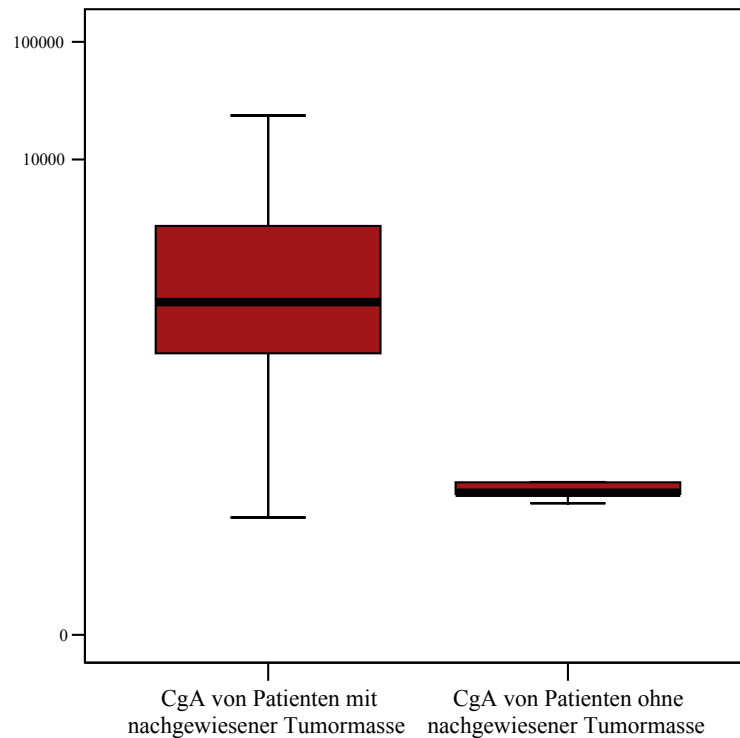


Abbildung 8: CgA-Serumkonzentrationen in U/l von Patienten mit bronchialen neuroendokrinen Tumor mit nachgewiesener Tumormasse in der bildgebenden Diagnostik (n = 21) versus CgA bei Patienten ohne direkten Tumornachweis (n = 5) in der Bildgebung

3.2.4 Chromogranin A bei Multipler Endokriner Neoplasie Typ 1

An dieser Stelle sollen gesondert die CgA-Serumkonzentrationen der Patienten mit Multipler Endokriner Neoplasie Typ 1 betrachtet werden. Das Kollektiv umfasst insgesamt 23 Patienten im Alter 19 von bis 71 Jahren mit 12 männlichen und 11 weiblichen Personen. Das Krankheitsbild der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 ist sehr vielseitig. Aufgrund der Multimorbidität der Patienten traten Überschneidungen bezüglich der Krankheitsmanifestation sowie der Gruppenzugehörigkeit auf. Aus diesem Grund soll das Patientenkollektiv mit entsprechenden Ausprägungen in nachfolgender Tabelle kurz beschrieben werden. Es ist ferner zu erwähnen, dass bei einigen Patienten im Vorfeld bereits Tumorresektionen durchgeführt wurden.

	Anzahl	Resektionen
Pankreas NET	16	5
Dünndarm NET	1	1
Prolaktinom	4	0
Hypophysenadenom	2	0
Vipom NET	1	1
Hyperparathyreoidismus	5	5
NET des Magens	2	2
Nebennierenadenom	1	0
Metastasierungen	5	-

Tabelle 10: Unterschiedliche Ausprägungen der MEN Typ 1 im untersuchten Kollektiv (n = 23)

Im Vergleich des Kollektives (n = 23) zum Normalkollektiv (n = 95) ergab der Mann-Whitney-U-Test eine Signifikanz von $p = 0,001$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
23	2,44	1074,00	101,95	222,87

Tabelle 11: Deskriptive Statistik zu CgA-Konzentrationen in U/l bei Patienten mit MEN Typ 1

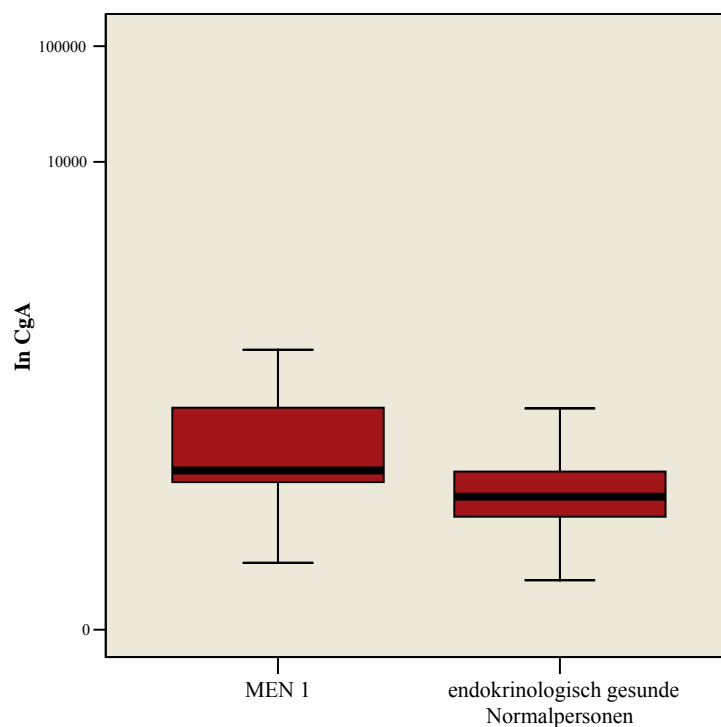


Abbildung 9: Chromogranin A-Serumkonzentrationen von Patienten mit multipler neuroendokriner Neoplasie Typ 1 (n = 23) im Vergleich mit endokrinologisch gesunden Personen (n = 95)

3.2.5 Chromogranin A bei primärem Hyperparathyreoidismus

In diese Studie konnten weitere 18 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus aufgenommen werden. Das Kollektiv umfasst 12 weibliche und 6 männliche präoperative Personen im Alter von 28 bis 77 Jahren. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergab eine Signifikanz von $p = 0,141$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
18	7,00	89,71	24,72	25,90

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der CgA-Serumkonzentrationen in U/l bei Patienten mit einem pHPT

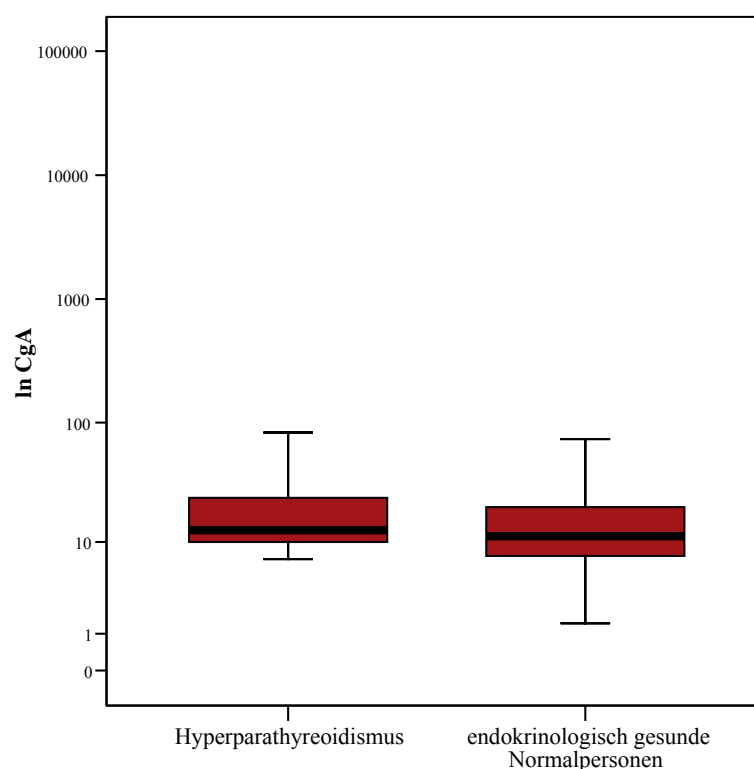


Abbildung 10: CgA-Serumkonzentrationen von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus ($n = 18$) sowie von endokrinologisch gesunden Personen ($n = 95$)

3.2.6 Chromogranin A bei Hypophysenadenomen

Weiterhin konnten 22 Patienten im Alter von 23 bis 79 mit einem Hypophysenadenom in die Studie aufgenommen werden. Das Kollektiv umfasst insgesamt 11 männliche sowie 11 weibliche Personen. Bei zwei Patienten handelt es sich um ein postoperatives Rezidiv. Der Mann-Whitney-U-Test ergab im Vergleich zum Normalkollektiv $p = 0,908$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
22	4,98	128,10	18,78	25,92

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der CgA-Konzentrationen in U/l bei Patienten mit Hypophysenadenom

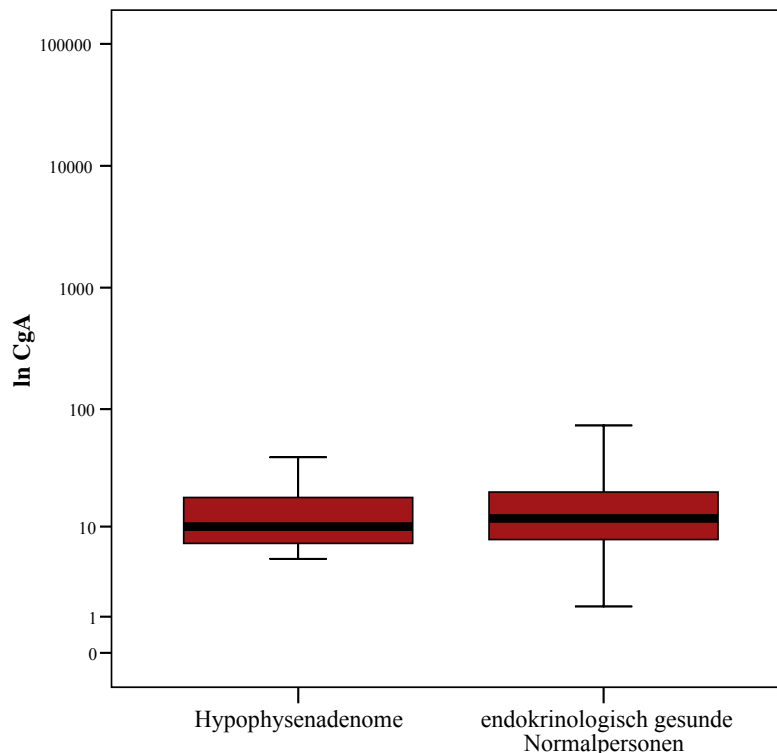


Abbildung 11: CgA-Konzentrationen bei Patienten mit nachgewiesenem Hypophysenadenom (n = 22) und CgA-Serumkonzentrationen von endokrinologisch gesunden Personen (n = 95)

Bei 4 der 22 Patienten konnte ein aktives zentrales Cushing-Syndrom nachgewiesen werden.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
4	10,10	19,36	14,11	5,31

Tabelle 14: Exemplarische Darstellung von CgA-Serumkonzentrationen in U/l bei Patienten mit Morbus Cushing

3.2.7 Chromogranin A bei Nebennierenadenomen

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 19 Patienten mit 10 weiblichen und 9 männlichen Personen im Alter von 29 bis 73 Jahren. Bei zwei der Patienten konnte zusätzlich ein peripheres Cushing-Syndrom diagnostiziert werden. Der Mann-Whitney-U-Test ergab eine Signifikanz von $p = 0,642$.

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
19	4,41	76,69	20,51	23,13

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der CgA-Konzentrationen in U/l bei Patienten mit Nebennierenadenom

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Sa
2	2,00	5,89	3,95	2,75

Tabelle 16: Exemplarische Darstellung von Serum-CgA in U/l bei Patienten mit peripherem Cushing-Syndrom

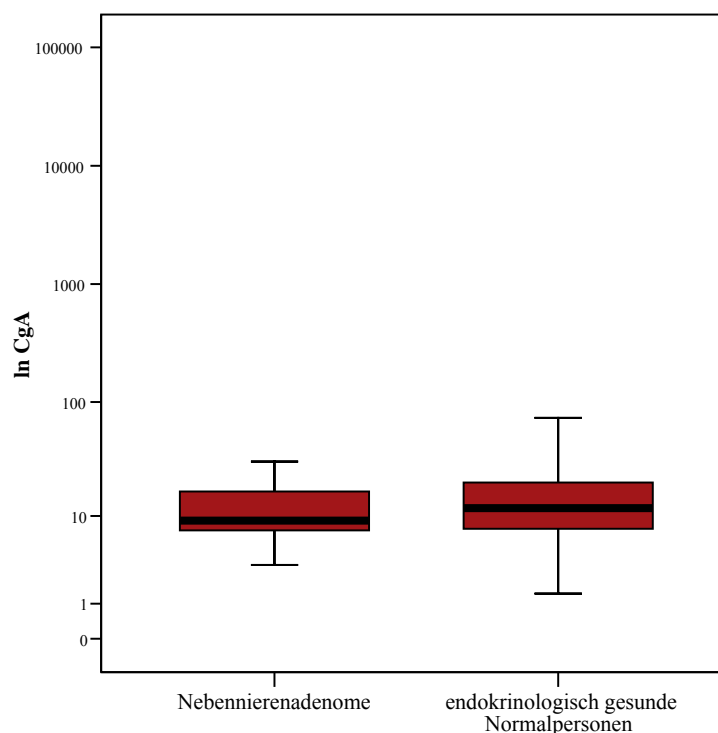


Abbildung 12: CgA-Konzentrationen bei Patienten mit Nebennierenadenom (n = 19) im Vergleich zum Normalkollektiv

3.2.8 Chromogranin A bei weiteren endokrinologischen Erkrankungen

Weiterhin wurden drei Patienten in die Studie aufgenommen, die keine der oben genannten Krankheitsbilder aufwiesen. Diese sollen hier nur exemplarisch erwähnt werden. Bei einem Patienten handelt es sich um eine männliche Person im Alter von 66 Jahren mit einem aktiven neuroendokrinen Tumor des Herzens. Die CgA-Serumkonzentration lag bei 1820 U/l. Zwei weitere Patienten wiesen einen neuroendokrinen Tumor mit unklarem Primarius auf. Hierbei handelte es sich um einen männlichen 71-jährigen Patienten mit einer CgA-Konzentration von 1249 U/l und eine weibliche 56-jährigen Patientin mit einer Serum-CgA-Konzentration von 990 U/l.

4. Diskussion

4.1 Chromogranin A von endokrinologisch gesunden Personen

Beim gesunden Probanden entstammt das im Serum messbare Chromogranin A im Wesentlichen (ca. 75 %) aus dem Nebennierenmark und ist Ausdruck der exozytotischen sympathoadrenalen Aktivität. Nachweislich enthält das Nebennierenmark im menschlichen Körper die größte Menge an Chromogranin A pro Gramm Feuchtgewicht. Der Gewebegehalt von CgA anderer Organe fällt in der folgenden Reihenfolge ab: Hypophyse, Pankreas, Magen, Dünndarm, Hirn, Nebenschilddrüse, Schilddrüse. Chromogranin A im Serum von endokrinologisch gesunden Personen repräsentiert einen großen Pool, dessen Gesamtgehalt im Rahmen physiologischer Regulationen stabil bleibt. Die selektive Stimulation endokriner sekretorischer Zellen der Hypophyse, des Pankreas, des Magens, der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse führt im gesunden Probanden zu keinem messbaren Anstieg von Chromogranin A. Der derzeitige gültige Referenzwert für CgA variiert je nach verwendetem Testverfahren und liegt im Bereich von 19 - 98 ng/ml und <18 U/l (Pawlikowski et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit konnten bei 95 % der endokrinologisch gesunden Personen (n = 95) CgA-Serumkonzentrationen im Bereich von 2,65 - 103,17 U/l mit einem Median von 11,6 U/l bestimmt werden. Es ist zu erwähnen, dass methodisch bedingt die Begleitmedikation, wie beispielsweise Protonenpumpen-Inhibitoren und Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht erfasst werden konnten. Bei Einnahme von PPI - als Folge der durch die Gastrinerhöhung induzierten ECL-Zell-Hyperplasie - kann es zu geringen CgA-Erhöhungen kommen. Falsch positiv erhöhtes CgA resultiert ferner bei einem Serum-Kreatinin > 3 mg/dl im Rahmen einer Niereninsuffizienz (Eriksson et al. 2000).

Geschlechts- oder altersspezifische Unterschiede der CgA-Serumkonzentrationen sind laut Datenlage bisher nicht bekannt. Eine straffe Korrelation konnte auch in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Alter der endokrinologisch gesunden Personen und Serum-CgA konnte bei 0,253 ermittelt werden. Die graphische Darstellung veranschaulicht eine leichte Erhöhung der Konzentration mit zunehmendem Alter, was durch die vermehrte Einnahme von PPIs oder eine vorliegende Niereninsuffizienz bedingt sein könnte. Ferner wurden nur mäßige geschlechtsspezifische Unterschiede des Serum-Chromogranin As beobachtet. Aus dem

Kollektiv der gesunden Probanden wiesen Männer einen Mittelwert von 16,25 U/l auf. Frauen hingegen zeigten einen leicht erhöhten Mittelwert von 23,90 U/l.

4.2 Chromogranin A bei endokrinen Erkrankungen

In der Vergangenheit hat sich Chromogranin A als ein guter unspezifischer Marker für verschiedene neuroendokrine Erkrankungen unabhängig von Tumorlokalisation und Aktivität des Tumors etabliert (Syversen et al. 2006). Doch nicht nur neuroendokrine Tumoren können zu einer CgA-Erhöhung führen. Durchgeführte Studien ergaben in der Vergangenheit, dass auch nicht neuroendokrine Erkrankungen und Malignome mit erhöhten CgA-Konzentrationen vergesellschaftet sein können (Tropea et al. 2006, Granberg et al. 1999). Beeinträchtigungen der Nierenfunktion in Form von Niereninsuffizienz (O'Connor et al. 1989, Hsiao et al. 1997, Stridsberg et al. 1997), Leberfunktionsstörungen (O'Connor et al. 1989), unbehandelte benigne essentielle Hypertension (Takiyyuddin et al. 1990), chronische atrophische Gastritis und die Einnahme von PPIs (Borch et al. 1997, Giusti et al. 2004) sowie Prostatakarzinome (Kadmon et al. 1991, Angelsen et al. 1997) können ebenfalls zu einer Erhöhung von Chromogranin A führen.

4.2.1 Chromogranin A bei Phäochromozytomen

In der Phäochromozytomdiagnostik hat das Chromogranin A ebenfalls eine entscheidende Rolle übernommen. In einer Studie von Cotesta et al. (2005) wird deutlich, dass bei Phäochromozytompatienten das zirkulierende CgA signifikant erhöht ist. Ferner konnte eine positive Korrelation zwischen Serum-CgA und Tumormasse, sowie CgA und der Metanephrinkonzentration im Urin nachgewiesen werden (Grossrubatscher et al. 2006). Eine Erhöhung des Chromogranin As tritt in der Entwicklung des Tumors erst im fortgeschrittenen Stadium auf, so dass bei kleinen Tumoren in der Frühphase CgA-Konzentrationen häufig im Referenzbereich beobachtet werden (d'Herbomez et al. 2001). Untersuchungen von Kimura et al. im Jahre 1997 zeigten ebenfalls, dass CgA ein hilfreicher Marker für Phäochromozytome ist und sogar bei malignen Phäochromozytomen ohne Katecholaminerhöhung eingesetzt werden kann. Da sich keine direkte zirkardiane Rhythmik des zirkulierenden CgA nachweisen lässt und die Freisetzung von Katecholaminen eher unsicher und wechselhaft ist, bietet das CgA einen zuverlässigen, wenn auch unspezifischen Parameter (Den et al. 2007).

Marker	Sporadisches Phäochromozytom Sensitivität [%]	Sporadisches Phäochromozytom Spezifität [%]
Metanephrine im Plasma	99	82
Katecholamine im Plasma	92	72
Metanephrine im Urin	97	45
Katecholamine im Urin	91	75
Vanillinmandelsäure im Urin	77	86

Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität verschiedener laborchemischer Diagnoseverfahren für Phäochromozytome aufgelistet nach Lenders et al. 2002

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass herkömmliche laborchemische Verfahren eine gute Sensitivität und zum Teil auch eine hohe Spezifität für die Diagnose eines Phäochromozytoms aufweisen. Die Sensitivität der Chromogranin A-Bestimmung liegt bei 85 %, die Spezifität bei 74 % (Hoeppner et al. 2001). Das Serum-CgA stellt damit zwar einen weiteren biochemischen Parameter für das klinische Monitoring und die postoperative Beurteilung nach einer chirurgischen Intervention dar, herkömmliche Testverfahren sollten jedoch nicht vernachlässigt werden (d'Herbomez et al. 2001, Cotesta et al. 2005, Heoppner et al. 2005).

Leider konnten in der vorliegenden Studie nur 9 Personen mit aktivem Krankheitsbild in das Kollektiv der Phäochromozytompatienten aufgenommen werden. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass das Phäochromozytom nach wie vor mit einer Inzidenz von 1-2 Fällen auf 100.000 Einwohner pro Jahr eine seltene Erkrankung darstellt (Nürnberg 2005). Dennoch konnte eine signifikante Erhöhung von Chromogranin A im Vergleich zu endokrinologisch gesunden Personen aufgezeigt werden ($p = 0,02$). Die Annahme, dass CgA als unspezifischer Marker zur Verlaufsbeurteilung neben den herkömmlichen biochemischen Verfahren einsetzbar ist, kann somit bestätigt werden. Die erhobenen Marker wiesen jedoch eine breite Streuung mit einem Minimum von 11,00 U/l einem Maximum von 1171,00 U/l auf. Zu berücksichtigen ist, dass ein Teil der Phäochromozytome einer periodischen Sekretion von Katecholaminen unterliegt und daher eher in akuten Krankheitsphasen detektiert werden kann. Eine Diagnose in Phasen der Inaktivität gestaltet sich mittels laborchemischer Parameter schwierig (Eisenhofer et al. 2003).

4.2.2 Chromogranin A bei neuroendokrinen Tumoren

Chromogranin A ist ein guter summarischer Tumormarker, da er praktisch in allen neuroendokrinen Geweben vorkommt. Immunreaktives CgA wird zusammen mit den charakteristischen Hormonen des Tumors kosezerniert (Levine et al. 1990). Das Granin kann dabei insbesondere zur Beurteilung von Verläufen und Therapieerfolgen herangezogen werden (Deftos et al. 1991, O'Connor et al. 1989, Cryer et al. 1991, Nobels et al. 1993, Sobol et al. 1986, O'Connor et al. 1984). CgA hat sich in der Vergangenheit als ein zuverlässiger Marker ohne Rücksicht auf Tumorlokalisation und funktionellen Status insbesondere für NETs des GEP-Systems, Lungenkarzinoide, Gastrinome sowie Neuroblastome etabliert (Serengi et al. 2001, Gussi, 2005). Der zirkulierende Marker korreliert dabei mit der Tumormasse (Borglum et al. 2007). Auch kleinzellige Lungenkarzinome weisen laut Kasprzak et al. (2007) erhöhte Parameter auf. CgA-Konzentrationen können ferner bei nichtfunktionellen neuroendokrinen Tumoren erhöht sein und damit zur Diagnose beitragen (Deftos, 1991, Sobol et al. 1986, Nobels et al. 1993).

In der vorliegenden Studie konnte eine hochsignifikante Erhöhung von CgA bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren beobachtet werden ($p = 0,00$). Dabei waren 53,3 % der Tumoren im Dünndarm und 41,3 % im Pankreas lokalisiert. Die ermittelten Werte zeigten eine breite Streuung von 2,44 bis 37405,00 U/l. Ein Mittelwert konnte bei 1295,26 U/l bestimmt werden. Auch aktive bronchiale neuroendokrine Tumoren zeigten eine hochsignifikante Erhöhung der CgA-Konzentration ($p = 0,00$) mit ebenfalls breiter Streuung von 8,05 bis 220230,00 U/l. Ein Mittelwert konnte bei 14869,27 U/l errechnet werden. Patienten mit Zustand nach Teil-/Resektion der endokrinen Tumormasse wiesen ferner eine signifikant niedrigere CgA-Konzentration auf als Patienten mit aktivem Krankheitsbild. Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass CgA als wertvoller unspezifischer Marker für die Verlaufsbeurteilung von neuroendokrinen Tumoren herangezogen werden kann.

4.2.3 Chromogranin A bei Multipler Endokriner Neoplasie Typ 1

Chromogranin A kann in der MEN 1-Diagnostik laut Peracchi et al. (2003) ebenfalls als sensitiver Marker insbesondere bei Patienten mit radiologisch oder sonographisch nachgewiesener pankreatischer Beteiligung Anwendung finden. Verhältnismäßig hohe Konzentrationen konnten auch in einer Studie von Granberg et al. (1999) bei Patienten mit gesichertem pankreatischen NET beobachtet werden. Niedrige Konzentrationen

wiesen Patienten ohne Tumornachweis auf. Stark erhöhte Parameter hingegen boten Patienten mit Metastasierungen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch im Rahmen der MEN 1-Erkrankung die CgA-Konzentration eine Korrelation zur Tumormasse aufweist. 44 % der Patienten in dieser Studie ohne pankreatische Beteiligung zeigten jedoch ebenfalls ein erhöhtes CgA, was auf andere endokrinologische Läsionen zurückzuführen sein könnte. Die beim MEN 1-Syndrom auftretenden Begleiterkrankungen wie der primäre Hyperparathyroidismus und das Hypophysenadenom führen jedoch laut Peracchi et al. (2003) selten zu einem merklichen CgA-Anstieg.

Auch in der vorliegenden Studie konnten signifikante Erhöhungen der Chromogranin A-Konzentration in Zusammenhang mit der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 beobachtet werden ($p = 0,001$). Dies könnte auf eine hohe pankreatische Beteiligung von 69,6 % der untersuchten Patienten zurückzuführen sein. In diesem Kollektiv wurden ebenfalls stark variierende CgA-Werte mit einem Minimum von 2,44 U/l und einem Maximum von 1074,00 U/l ermittelt. Der erhobene Mittelwert von 101,95 U/l zeigt eine Erhöhung über den Referenzwert hinaus an. Bei pankreatischer Beteiligung eignet sich das CgA somit als zuverlässiger Tumormarker. Allerdings ist nicht außer Acht zu lassen, dass das Krankheitsbild der MEN 1 vielseitig und die pankreatische Beteiligung nicht obligat ist.

4.2.4 Chromogranin A bei primärem Hyperparathyreoidismus

Im Falle des primären Hyperparathyreoidismus wurden unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Serum-CgAs beschrieben (Granberg et al, 1999, O'Connor et al. 1989). Ein erhöhtes Chromogranin A kann nicht als ein generelles Merkmal für einen primären Hyperparathyreoidismus angenommen werden (Nanes et al. 1989, Levine et al. 1990). Ferner konnte durch eine weitere Studie von Kimura et al. (1997) aufgezeigt werden, dass Serum-CgA nicht als Marker für einen primären Hyperparathyreoidismus zu verwenden ist, da bei dieser Erkrankung eine signifikante Erhöhung des CgA nicht zu erwarten ist. Schmid et al. (1991) hingegen haben beschrieben, dass bei bestehendem primärem Hyperparathyreoidismus und nachweislich vorliegendem Nebenschilddrüsenadenom erhöhte Serum-CgA-Konzentrationen nachgewiesen werden können.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine signifikante Erhöhung des präoperativ entnommenen Chromogranins A im Vergleich zum Kollektiv der endokrinologisch

gesunden Personen ($p = 0,141$). Zwar ließen sich einzelne Werte jenseits der Normgrenze aufzeigen, die Mehrheit der Werte fiel jedoch in den Referenzbereich. Es konnte ein Minimum von 7,0 U/l, ein Maximum von 89,71 U/l sowie ein Mittelwert bei 24,72 U/l ermittelt werden.

4.2.5 Chromogranin A bei Hypophysenadenomen

Die Meinungen zum Chromogranin A variieren in Bezug auf das Hypophysenadenom ebenfalls. Nach einer Studie von Gussi et al. (2005) ist Serum-CgA nicht als hilfreicher Marker für das klinische Management von hormonell aktiven und hormonell inaktiven Hypophysenadenomen einzusetzen. Bestätigt wird dieses Ergebnis in einer Studie von Kimura et al. (1997). Nach deren Aussage ist das Serum-CgA ebenfalls nicht als Marker für hypophysäre Adenome zu verwenden, da ein signifikanter Anstieg des Chromogranin As nicht nachgewiesen werden konnte. In einer Studie von Pawlikowski et al. (2004) hingegen zeigten 50 % der untersuchten Patienten eine CgA-Konzentration über 18 U/l. Hierbei handelte es sich insbesondere um Gonadotropinome und Null-Zell-Adenome. Patienten mit anderen hormonproduzierenden Adenomen hingegen zeigten kaum auffällige CgA-Konzentrationen.

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikant erhöhten Messwerte von Chromogranin A bei Patienten mit klinisch nachweisbarem Hypophysenadenom aufgezeigt werden ($p = 0,908$). Einzelne CgA-Messwerte wurden jedoch jenseits des Referenzbereiches dokumentiert. Der Mittelwert von 17,40 U/l lag hingegen innerhalb der Normgrenze. Das Minimum der Chromogranin A-Serumkonzentration konnte bei 4,98 U/l, das Maximum bei 128,10 U/l ermittelt werden. CgA eignet damit sich nicht zur klinischen Verlaufsbeurteilung von Hypophysenadenomen.

4.2.6 Chromogranin A bei Nebennierenadenomen

Die Literatur zeigt im Hinblick auf das Vorliegen von Nebennierenadenomen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Chromogranin As. Kimura et al. (1997) konnten keinen Zusammenhang zwischen Chromogranin A und dem Vorliegen von Nebennierenadenomen nachweisen. Bernini et al. (2004) berichten hingegen über einen Unterschied zwischen der CgA-Expression des Nebennierenkortex und des -markes. Bei Nebennierenrindenadenomen konnte, im Gegensatz zu medullären Tumoren, entweder keine oder nur geringe CgA-Expression nachgewiesen werden, so dass eine endokrine Beteiligung von lokalem CgA in Nebennierenrindentumoren als eher gering

anzusehen ist. Immunohistochemisch scheint CgA somit ein Marker in der Differentialdiagnose verschiedener Nebennierentumoren zu sein (Feng et al. 2005, Bernini et al. 2004). Eine chirurgische Entfernung von Nebennierenrindentumoren führt laut Benini et al. (2004) zu keiner signifikanten Veränderung der Chromogranin A-Konzentration. Erhöhte CgA-Konzentrationen können somit nicht als humorale Marker für kortikale Adenome eingesetzt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Differenzierung von kortikalen und medullären Adenomen verzichtet und das Verhalten des CgA bei Nebennierenadenomen in Gänze untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-Chromogranin A und Nebennierenadenomen konnte nicht aufgezeigt werden ($p = 0,642$). Das Minimum der ermittelten Werte lag bei 4,41 U/l, das Maximum bei 76,69 U/l, der Mittelwert bei 20,51 U/l. Er liegt damit nur minimal über dem Referenzwert von 18 U/l. Auch bei Nebennierenadenomen ist Chromogranin A demnach kein sinnvoller diagnostischer Parameter.

4.2.7 Chromogranin A im Rahmen eines Cushing-Syndroms

In der Vorliegenden Arbeit wurde Chromogranin A gesondert in Bezug auf das Vorliegen einer Cushing-Symptomatik untersucht. Weder im Rahmen eines zentralen, hypophysären, noch im Rahmen eines peripheren, adrenalen Cushing- Syndroms konnte ein signifikanter Anstieg von Chromogranin A über den Referenzwert von 18-20 U/l nachgewiesen werden.

In der Vergangenheit wurde in einer Studie von Nobels et al. (1994) lediglich eine leichte Erhöhung der CgA-Serumkonzentrationen bei Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom beobachtet. Adrenale Adenome hingegen führten laut Studie zu keinem nachweislichen Anstieg. Bei paraneoplastisch auftretender ACTH-Sekretion konnte jedoch eine signifikante CgA-Erhöhung nachgewiesen werden, so dass Chromogranin A laut Literatur bei paraneoplastischem Geschehen als hilfreicher diagnostischer Parameter einsetzbar ist.

5. Zusammenfassung

Chromogranin A, als Vertreter der Granine, wird in sekretorischen Granula endokriner und neuroendokriner Zellen zusammen mit den dort vorhandenen Hormonen und Neurotransmittern gespeichert und sezerniert.

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Serum-Chromogranin A und verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen detailliert zu untersuchen. Ein besonderes Augenmerk lag auf der Beurteilung von Serum-Chromogranin A bei Patienten mit nachgewiesenem Phäochromozytom. Insbesondere galt es zu beantworten, ob Chromogranin A als wegweisender Tumormarker in der Phäochromozytomdiagnostik einsetzbar ist. Aus einem Kollektiv endokrinologisch gesunder Normalpersonen wurde sowohl ein Referenzbereich für Chromogranin A ermittelt, als auch alters- bzw. geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht.

In die retrospektiv statistische Datenauswertung konnten 410 Chromogranin A-Werte von Patienten im Alter von 9 bis 88 Jahren aufgenommen werden. Ein Vergleichskollektiv umfasste die CgA-Parameter von 95 endokrinologisch gesunden Normalpersonen. Ein spezifisches endokrinologisches Krankheitsbild konnte 315-malig zugeordnet werden. Neun Patienten waren an einem Phäochromozytom, 213 an einem neuroendokrinen GEP-Tumor und 26 an einem Lungenkarzinoid erkrankt. 23 Patienten wiesen eine MEN 1-Erkrankung, 18 einen pHPT (davon 4 einen M. Cushing), 22 ein Hypophysenadenom und 19 ein Nebennierenadenom (davon 2 ein peripheres Cushing-Syndrom) auf.

Geschlechts- oder altersspezifische Unterschiede von CgA bei endokrinologisch gesunden Personen sind bisher nicht beschrieben. Auch in dieser Arbeit konnte keine straffe Korrelation zwischen Alter und Chromogranin A nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho 0,253). Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede sind ebenfalls nicht nachweisbar. Der in der vorliegenden Arbeit bestimmte Median des CgAs von endokrinologisch gesunden Personen fällt in den derzeit gültigen Referenzbereich von unter 18-20 U/l.

CgA hat sich als ein zuverlässiger Marker ohne Rücksicht auf Tumorlokalisation insbesondere für NETs des GEP-Systems, Lungenkarzinoide, Gastrinome sowie Neuroblastome etabliert. Der zirkulierende Marker korreliert dabei mit der Tumormasse. In der vorliegenden Arbeit konnte eine hochsignifikante Erhöhung von CgA bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren ($p = 0,00$) sowie bei

Lungenkarzinoiden beobachtet werden ($p = 0,00$). Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass CgA als wertvoller unspezifischer Marker für die Verlaufsbeurteilung von neuroendokrinen Tumoren herangezogen werden kann.

Auch bei den relativ seltenen Phäochromozytomen konnten bereits in der Vergangenheit signifikant erhöhte CgA-Konzentrationen aufgezeigt und in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden ($p = 0,02$). Das Chromogranin A stellt zwar einen weiteren verlässlichen Parameter für das klinische Monitoring und die postoperative Beurteilung der Phäochromozytome dar; konventionelle biochemische Testverfahren sollten jedoch wegen der eher geringen Sensitivität und Spezifität von CgA nicht vernachlässigt werden.

Chromogranin A kann ferner als sensitiver Marker insbesondere bei MEN 1-Patienten mit pankreatischer Beteiligung Anwendung finden ($p = 0,001$). Die auch bei der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 auftretenden Begleiterkrankungen, wie der primäre Hyperparathyroidismus ($p = 0,141$) sowie das Hypophysenadenom ($p = 0,908$), führten gesondert betrachtet nicht zu einem merklichen CgA-Anstieg. Laut Literatur gibt es bei Nebennierenadenomen keine einheitliche Meinung zum laborchemischen Verlauf von Chromogranin A. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Anstieg ($p = 0,642$). Bei der separaten Betrachtung des CgA-Verlaufes bei Cushing-Syndromen konnte weder im Rahmen eines zentralen, hypophysären, noch im Rahmen eines peripheren, adrenalen Syndroms ein signifikanter Anstieg von Chromogranin A über den Referenzwert von 18-20 U/l nachgewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

- Aardal, S., Helle, K.B. 1992. The vasoinhibitory activity of bovine chromogranin A fragment (vasostatin) and its independence of extracellular calcium in isolated segments of human blood vessels. *Regul Pept* 41: 9-18
- Aardal, S., Helle, K.B., Elsayed, S., Reed, R.K., Serck-Hanssen, G. 1993. Vasostatins, comprising the N-terminal domain of chromogranin A, suppress tension in isolated human blood vessel segments. *J Neuroendocrinol* 5: 405-412
- Abe, T., Lüdecke, D.K. 1998. Recent results of secondary transnasal surgery of residual or recurring acromegaly. *Neurosurgery* 42: 1013-1022
- Angelsen, A., Syversen, U., Haugen, O.A., Stridsberg, M., Mjølnerød, O.K., Waldum, H.L. 1997. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: Do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? *Prostate* 30: 1-6
- Akerstrom, G., Hessman, O., Hellman, P., Skogseid, B. 2005. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(5): 819-830
- Ambrosi, B., Faglia, G. 1991. Epidemiologie of pituitary tumors. *Excerpta Medica Int Cong Ser* 961: 159-168
- Arnold, R., Trautmann, M.E., Creutzfeldt, W., Benning, R., Benning, M., Neuhaus, C., Jurgensen, R., Stein, K., Schafer, H., Bruns, C., Dennler, H.J. 1996. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 38: 430-438
- Arnold, R., Simon, B. 2001. Endokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems: Duodenale und pankreatische Gastrinome. *Praxis der Viszeralchirurgie, Band III*. Rothmund, M., Sievert, J.R., Harder, F. (Hrsg.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg
- Arnold, R., Simon, B. 2002. Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes. *Klinische Onkologie*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg
- Arnold, R., Badihian, T., Krusche, S., Brabant, G. 2004. Neuroendokrine Tumoren: Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Der Onkologe* 10: 560-569
- Arnold, C. 2007. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Schweiz Rundsch Med Prax* 10, 96(1-2): 19-28

- Aron, C., Findling, J.W., Tyrrel, J.B. 2001. Hypothalamus & Pituitary. Basic and Clinical Endocrinology 6th ed: 100-162
- Asa, S.L. 1994. Disease of the pituitary. Neurochirurg Clin North Am 5: 71-95
- Auermann, C.J., Engelhardt, D., Göke, B. 2003. Primary hyperparathyroidism and neuroendocrine tumors of the pancreas - Clinical diagnosis and imaging requirements. Radiologe 43: 265-274
- Averbuch, S.D., Steakley, C.S., Young, R.C., Gelmann, E.P., Goldstein, D.S., Stull, R., Keiser, H.R. 1988. Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. Ann Intern Med 109: 267-73
- Barkan, A. 1997. Controversies in the diagnosis and the therapie of acromegaly. Endocrinologist 7: 300-307
- Bassett, J.H.D., Forbes, S.A., Pannett, A.A.J., Lloyd, S.E., Christie, P.T., Wooding, C., Harding, B., Besser, B.M., Edwards, C.R., Monson, J.P. 1998. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine Neoplasie type 1. Am J Hum Genet 62(2): 251-259
- Benveniste, R.J., King, W.A., Walsh, J., Lee, J.S., Delman, B.N., Post, K.D. 2005. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. J Neurosurg 102(6): 1004-1012
- Bernini, G.P., Moretti, A., Borgioli, M., Bardini, M., Miccoli, P., Berti, P., Basolo, F., Faviana, P., Birindelli, R., Salvetti, A. 2004. Plasma and tissue chromogranin in patients with adrenocortical adenomas. J Endocrinol Invest 27(9): 821-825
- Bernini, G., Moretti, A., Fontana, V., Orlandini, C., Miccoli, P., Berti, P., Basolo, F., Faviana, P., Bardini, M., Salvetti, A. 2004. Plasma chromogranin A in incidental non-functioning, benign, solid adrenocortical tumors. Eur J Endocrinol 151(2): 215-222
- Bertoletti, L., Elleuch, R., Kaczmarek, D., Vergnon, J.M. 2006. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. Chest 130: 1405-1411
- Beuschlein, F., Reincke, M. 2006. Adrenocortical tumorigenesis. Acad Sci 1088: 319-334
- Biller, B.M. 1999. Hyperprolactinemia. Int J Fertil Womens Med 44: 74-77

- Borch, K., Stridsberg, M., Burman, P., Rehfeld, J.F. 1997. Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterol* 32: 198-202
- Bochiccio, D., Losa, M., Buchfelder, M. and the European Cushing's Disease Survey Study Group. 1996. Factors influencing the immediate and the late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 3114-3312
- Borglum, T., Rehfeld, J.F., Drivsholm, L.B., Hilsted, L. 2007. Processing-independent quantitation of chromogranin a in plasma from patients with neuroendocrine tumors and small-cell lung carcinomas. *Clin Chem* 53(3): 438-446
- Brown, M.J., Dollery, C.T. 1981. A specific radioenzymatic assay for dihydroxyphenylalanine (DOPA). Plasma dopa may be the precursor of urine free dopamine. *Br J Clin Pharmacol* 11: 79-83
- Buchfelder, M., Nistor, R., Fahlbusch, R., Huck, W.J. 1993. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone - secreting adenomas in Cushing disease
- Buchfelder, M. 1999. Hypophysenadenome. *Der Onkologe* 5: 94-102
- Burgess, J.R., Harle, R.A., Tucker, P., Parameswaran, V., Davies, P. 1996. Adrenal lesions in a large kindred with Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *Archives of Surgery* 131: 699-702
- Carnevale, V., Romagnoli, E., Pipino, M., Scillitani, A., D'Erasmo, E., Minisola, S., Mazzuoli, G. 2005. Primary hyperparathyroidism. *Clin Ter* 156(5): 211-226
- Carty, S.E., Worsey, J., Virji, M.A., Brown, M.L., Watson, C.G. 1997. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 122: 1107-1114
- Chandrasekharappa, S.C., Guru, S.C., Manickam, P., Olufemi, S.E., Collins, F.S., Buck, M.R., Debelenko, L.V. 1997. Positional cloning of the gene for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Science* 276: 404-407
- Chiodini, P.G., Liuzzi, A., Botalla, L., Oppizzi, G., Muller, E.E., Silvestrini, F. 1975. Stable reduction of plasma growth hormone levels during chronic administration of 2-Br-alpha- ergocryptine (CB 154) in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 705-708
- Ciccarelli, A., Daly, A.F., Beckers, A. 2005. The epidemiology of Prolactinomas. *Pituitary* 8(1): 3-6

- Clark, O.H. 1994. „Asymptomatic“ primary hyperparathyroidism: is parathyroidectomy indicated? *Surgery* 116: 947-953
- Clark, O.H. 1995. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Adv Endocrinol Metab* 6: 1-16
- Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., Di Somma, C., Pivonello, R., Lombardi, G. 2003. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349 (21): 2032-2033
- Cotesta, D., Caliumi, C., Alo, P., Petramala, L., Reale, M.G., Masciangelo, R., Signore, A., Cianci, R., D'Erasmus, E., Letizia, C. 2005. High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Tumori* 91(1): 53-58
- Cryer, P.E., Wortsman, J., Shah, S.D., Nowak, R.M., Deftos, L.J. 1991. Plasma chromogranin A as a marker of sympathochromaffin activity in humans. *Am J Physiol* 260: 243-246
- Cyriac, J., Weizman, D., Urbach, D.R. 2006. Laparoscopic adrenalectomy for the management of benign and malignant adrenal tumors. *Expert Rev Med Devices* 3(6): 777-786
- Das-Neves-Pereira, J.C., de Matos, L.L., Danel, C., Trufelli, D., Riquet, M. 2006. Typical bronchopulmonary carcinoid tumors: A ramifying bronchial presentation with metastatic behavior. *Ann Thorac Surg* 82: 2265-2266
- Deftos, L.J. 1991. Chromogranin A: Its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 12: 181-187
- DeLellis, R.A. 1995. *Biology of Disease: Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. Laboratory Investigation* 72: 494-505
- Den, R., Toda, M., Nagasawa, S., Kitamura, K., Morimoto, K. 2007. Circadian rhythm of human salivary chromogranin A. *Biomed Res* Feb 28(1): 57-60
- Drees, B.M., Rouse, J., Johnson, J., Hamilton, J.W. 1991. Bovine parathyroid glands secrete a 26-kDa-N-terminal fragment of chromogranin A which inhibits parathyroid cell secretion. *Endocrinology* 129: 3381-3387
- Drees, B.M., Hamilton, J.W. 1992. Pancreastatin and bovine parathyroid secretion. *Bone Min* 17: 335-346
- Dimitrakopoulou-Strauss, A., Strauss, L.G., Burger, C. 2001. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: A comparison of 6-[18F] fluoro-L-dopa with 18F-

- FDG and (15)O-water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med* 42: 248-256
- Diederich, S. 2006. Lungentumoren. *Der Radiologe* 46: 155-166
- Doherty, G.M., Olson, J.A., Frisella, M.M., Lairmore, T.C., Wells, S.A., Norton, J.A. 1998. Lethality of Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *World J Surg* 22: 581-586
- Doherty, G.M., 2005. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Surg Oncol* 89: 143-150
- Eastman, R.C., Gordon, P., Roth, J. 1979. Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 931-940
- Eisenhofer, G., Walther, M., Keiser, H.R., Lenders, J.W., Friberg, P., Pacak, K. 2000. Plasma metanephrines: A novel and cost-effective test for pheochromocytoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 1157-1169
- Eisenhofer, G. 2003. Editorial: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma - Is it time to switch to plasma-free metanephrines? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88: 550-552
- Epstein, S., Bryce, G., Hinman, J.W. 1986. The influence of age on bone mineral regulating hormones. *Bone* 7: 421-425
- Eriksson, B., Öberg, K., Stridsberg, M. 2000. Tumor Markers in neuroendocrine Tumors. *Digestion* 62: 33-38
- Ezzat, S. 1997. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North America* 26: 703-723
- Fahlbusch, R., Buchfelder, M., Müller, O.A. 1986. Transsphenoidal Surgery of Cushing's Disease. *J Roy Soc Med* 79: 262-269
- Fahlbusch, R., Honnegger, J., Buchfelder, M. 1992. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 669-692
- Fasciotto, B.H., Gorr, S.-U., De Franco, D.J., Levine, M.A., Cohn, D.V. 1989. Pancreastatin, a presumed product of chromogranin A (secretory protein-1) processing, inhibits secretion from porcine parathyroid cells in culture. *Endocrinology* 125: 1617-1622
- Fasciotto, B.H., Trauss, C.A., Greeley, G.H., Cohn, D.V. 1993. Parastatin, a novel chromogranin A-derived peptide, inhibits parathyroid cell secretion. *Endocrinology* 133: 461-466
- Feng, C., Li, H.Z., Yan, W.G., Luo, Y.F., Cao, J.L. 2005. The expression and significance of chromogranin A and synaptophysin in adrenal gland tumors. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 27(8): 486-488

- Fink, G., Krelbaum, T., Yellin, A. 2001. Pulmonary carcinoid: Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 119: 1647-1651
- Giusti, M., Sidoti, M., Augeri, C., Rabitti, C., Minuto, F. 2004. Effect of short term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 150 (3): 299-303
- Gloth, F.M., Gundberg, C.M., Hollis, B.W., Haddad, J.G., Tobin, J.D. 1995. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 274: 1683-1686
- Granberg, D., Wilander, E., Oberg, K., Skoeseid, B. 1997. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85: 3425-3430
- Granberg D., Stridsberg, M., Seensalu, R., Eriksson, B., Lundqvist, G., Öberg, E., Skogseid, B. 1999. Plasma chromogranin A in patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(8): 2712-2717
- Grossrubatscher, E., Dalino, P., Vignati, F., Gambacorta, M., Pugliese, R., Boniardi, M., Rossetti, O., Marocchi, A., Bertuzzi, M., Loli, P. 2006. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(3): 287-293
- Gussi, I. 2005. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology* 59: 644
- Haigh, P.I., Essner, R., Wardlaw, J.C., Stern, S.L., Morton, D.L. 1999. Long-term survival after complete resection of melanoma to the adrenal gland. *Ann Surg Oncol* 6: 633-639
- Hall, W.A., Luciano, M.G., Doppman, J.L., Patronas, N.J., Oldfield, E.H. 1994. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in general population. *Ann Intern Med* 120: 817-820
- Hardy, J. 1969. Transsphenoidal microsurgery of normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16: 185-217
- Heinz-Peer, G., Hönigschnabl, S., Niederle, B., Lechner, G. 1999. Charakterisierung von Nebennierenraumforderungen. *Radiologe* 39: 578-583
- Hendy, G.N., Bevan, S., Mattei, M.G., Mouland, A.J. 1995. Chromogranin A. *Clin Invest Med* 18(1): 47-65

- d'Herbomez, M., Gouze, V., Huglo, D., Nocaudie, M., Pattou, F., Proye, C., Wémeau, J., Marchandise, X. 2001. Chromogranin A assay and ¹³¹I-MIBG Scintigraphy for Diagnosis and Follow-Up of Pheochromocytoma. *J of Nuclear Medicine* 42(7): 993-997
- Hoeppner, W., Mundschenk, J., Dieterich, K., D., Kopf, D., Lehnert, H. 2001. Phäochromozytom: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 98(39): 2502
- Huttner, W.B., Gerdes, H.H., Rosa, P. 1991. The granin family. *Trends Biochem Sci* 16: 27-30
- Huttner, W.B., Natori, S. 1995. Regulated secretion. Helper proteins for neuroendocrine secretion. *Curr Biol* 5(3): 242-245
- Hutton, J.C., Davidson, H.W., Grimaldi, K.A., Peshavaria, M. 1987. Biosynthesis of betagranin in pancreatic β -cells. *Biochem J* 244: 449-456
- Hsiao, R.J., Mezger, M.S., O'Connor, D.T. 1997. Chromogranin A in uremia: Progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 37: 955-964
- Isla, Mackenzie, Michael, Ashby, Donovan, Demetrius, Voutnis, Morris, Brown. 2006. Bilateral adrenal masses: Phaeochromocytoma or melanoma? *J R Soc Med* 99: 153-155
- Janetschek, G., Maberger, M. 2000. Laparoscopic surgery in urology. *Curr Opin Urol* 10: 351-395
- Janetschek, G., al-Zachrani, H., Vrabec, G., Leeb, K. 2002. Laparoscopic tumor nephrectomy. *Urologe* 41(2): 101-106
- Jho, H.D., Carrau, R.L. 1997. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87: 44-51
- Jiang, Q., Taupenot, L., Mahata, S.K., Mahata, M., O'Connor, D.T., Miles, L.A., Parmer, R. 2001. Proteolytic cleavage of chromogranin A by plasmin: Selective liberation of a specific bioactive CgA fragment that regulates catecholamine release. *JBC*
- Jockenhövel, F., Fottner, C. 2001. Nebennierentumor - Diagnostik und Therapie. *Urologe* 40: 148-159
- Jorde, R., Bona, K.H., Sundsfjord, J. 2000. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromsø study. *J Clin Epidemiol* 53: 1164-1169
- Kadmon, D., Thompson, T.C., Lynch, G.R., Scardino, P.T. 1991. Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol* 146: 358-361

- Kann, P.H., Wirkus, B., Behr, T., Klose, K.J., Meyer, S. 2004. Endosonographic imaging of benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1694-1697
- Kann, P.H. 2006. Endoscopic ultrasound imaging in neuroendocrine pancreatic tumors. A critical analysis. *Med Klin (Munich)* 101: 546-551
- Kann, P.H., Balakina, E., Ivan, D., Bartsch, D.K., Meyer, S., Klose, K.-J., Behr, T., Langer, P. 2006. Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: An endoscopic ultrasound imaging study. *Endocrine-Related cancer* 13 (4): 1195-1202
- Karges, W., Schaaf, L., Dralle, H., Boehm, B.O. 2000. Concepts for screening and diagnostic follow-up in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 108: 334-340
- Kasprzak A., Zabel M., Biczysko W. 2007. Selected markers chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9.5 in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumours. *Pol J Pathol* 58(1): 23-33
- Kimura, N., Miura, W., Noshiro, T., Mizunashi, K., Hanew, K., Shimizu, K., Watanabe, T., Shibukawa, S., Sohn, H.E., Abe, K., Miura, Y., Nagura, H. 1997. Plasma chromogranin A in pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism and pituitary adenoma in comparison with catecholamine, parathyroid hormone and pituitary hormones. *Endocr J* 44(2): 319-27
- Kimura, N., Watanabe, T., Noshiro, T., Shizawa, S., Miura, Y. 2005. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumor. *Endocr Pathol* 16(1): 23-32
- Kinova, S., Kovacova, E., Bulas, J., Murin, J., Belovicova, M., Jurkovicova, I., Duris, I. 2004. Occurrence of carcinoid syndrome in patients with carcinoid tumors. *Vnitr Lek* 50(2): 126-33
- Kloss, R.T., Gross, M.D., Francis, I.R., Korobkin, M., Shapiro, B. 1995. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Rev* 16: 460-484
- Kontogeorgos, G. 2005. Classification and pathology of pituitary tumors. *Endocrine* 28(1): 27-35
- Kruse, A., Beige, J. 2007. Hyperparathyroidism – new aspects. *Ther Umsch* 64(5): 265-269

- Kulke, H.K., Mayer, R.J. 1999. Carcinoid tumors. *NEJM* 340: 858-868
- Lam, K.Y., Lo, C.Y. 2002. Metastatic tumours of the adrenal glands: A 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 56: 95-101
- Landolt, A.M., Haller, D., Lomax, N., Scheib, S., Schubiger, O., Siegried, J., Wellis, G. 1998. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 88: 1002-1008
- Larsson, C., Skogseid, B., Oberg, K., Nakamura, Y., Nordenskjöld, M. 1998. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Gene maps to chromosome 11 and insulinoma. *Nature* 332: 85-87
- Losa, M., Oeckler, R., Schopohl, J., Müller, O.A., Alba- Lopez, J., von Werder, K. 1989. Evaluation of selective transsphenoidal adenomectomy by endocrinological testing and somatostatin C measurements in acromegaly. *J Neurosurg* 70: 561-567
- Lenders, J.W., Pacak, K., Walther, M.M., Linehan, W.M., Mannelli, M., Friberg, P., Keiser, H.R., Goldstein, D.S., Eisenhofer, G. 2002. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA* 287: 1427-1443
- Lenders, J.W., Eisenhofer, G., Mannelli, M., Pacak, K. 2005. Pheochromocytoma. *Lancet* 366: 665-675
- Lehnert, H., Hahn, K., Dralle, H. 2002. Benignes und malignes Phäochromozytom. *Der Internist* 43: 196-206
- Levine, M.A., Dempsey, M.A., Helman, L.J., Ahn, T.G. 1990. Expression of chromogranin A messenger ribonucleic acid in parathyroid tissue from patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 1668-1673
- Levy, A.D., Sobin, L.H. 2007. Radiographics. 2007. From the archives of the AFIP: Gastrointestinal carcinoids: Imaging features with clinicopathologic comparison. *27(1)*: 237-257
- Lieber, P. 2003. Multiple Endokrine Neoplasie. Dissertation: 26
- Mackenzie, I.S., Ashby, M.J., Donovan, T., Voutnis, D. 2006. Bilateral adrenal masses: Pheochromocytoma or melanoma? *Journal of the royal society of medicine* 99: 153-155
- Mampalam, T.J., Tyrell, J.B., Wilson, C.B. 1988. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's Disease. *Ann Intern Med* 109: 487-493
- Marcus, R., Madvig, P., Young, G. 1984. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 223-230

- Mavrakakis, A.N., Tritos, N.A. 2004. Diagnostic and therapeutic approach to pituitary incidentalomas. *Endocr Pract* 0(5): 438-444
- Mayo-Smith, W.W., Lee, M.J., McNichols, M.M., Hahn, P.F., Boland, G.W., Saini, S. 1995. Characterisation of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging. *Am J Radiol* 165: 91-95
- McCarthy, K.E., Woltering, E.A., Espenan, G.D., Cronin, M., Maloney, T.J., Anthony, L.B. 1998. In situ radiotherapy with ¹¹¹In-pentetreotide: Initial observations and future directions. *Cancer J Sci Am* 4: 94-102
- Melmed, S. 1990. Acromegaly. *N Engl J Med* 322: 966-972
- Melmed, S., Ho, K., Klibanski, A., Reichlin, S., Thorner, M. 1995. Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 80(12): 3395-3402
- Memon, M.A., Nelson, H. 1997. Gastrointestinal carcinoid tumors: Current management strategies. *Dis Colon Rectum* 40: 1101-1118
- Menon, V., Krishnamurthy, S.V. 2006. Adrenocortical carcinomas: A 12-year clinicopathologic study of 15 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 49(1): 7-11
- Meyer, S. 2006. Interventionelle Methoden in der Endokrinologie: Untersuchungen zur endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelpunktion, endoskopischen farbkodierten Duplexsonographie und transiliakalen Knochenbiopsie. Dissertation, Philipps-Universität Marburg
- Mezzetti, M., Raveglia, F., Panigalli, T. 2003. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoides according to last WHO classification. *Ann Thorac Surg* 76: 1838-1842
- Mignon, M. 2000. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 62(1): 51-58
- Minniti, G., Jaffrain-Rea, M.L., Osti, M., Esposito, V., Santoro, A., Solda, F., Gargiulo, P., Tamburrano, G., Enrici, R.M. 2005. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(2): 210-216
- Molitch, M.E., Thorner, M.O., Wilson, C.B. 1996. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 996-1000
- Moertel, C.G., Kvols, L.K., O'Connell, M.J., Rubin, J. 1991. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of

- major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68: 227-232
- Morandi U., Casali, C., Rossi, G. 2006. Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18: 191-198
- Mortini, P., Losa, M., Barzaghi, R., Boari, N., Giovanelli, M. 2005. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery* 56(6): 1222-1233
- Nanes, M.S., O'Connor, D.T., Marx, S.J. 1989. Plasma chromogranin A in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 950-955
- Neumann, H.P., Reincke, M., Bender, B.U., Elsner, R., Janetschek, G. 1999. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84(8): 2608-2610
- Nobels, F.R., Kwerkkeboom, D.J., Coopmans, W., Hoekstra, R., De Herder, W.W., Bouillon, R., Lamberts, S.W. 1993. A comparison between the diagnostic value of gonadotropins, α -subunit, and chromogranin A and their response to thyrotropinreleasing hormone in clinically non-functioning, α -subunit-secreting, and gonadotropin pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 784-789
- Nobels, F.R., De Herder, W.W., Kwekkeboom, D.J., Coopmans, W., Mulder, A., Bouillon, R., Lamberts, S.W. 1994. Serum chromogranin A in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 131(6): 589-593
- Nogueira, C., Vieira, J., Parente, B., Conde, S., Barroso, A., Miranda, J., Leal, F. 2005. Neuroendocrine tumours of the lung. Evaluation of the last five years. To compare with surgical series 1960-94/1994-00. *Rev Port Pneumol* 11: 33-34
- Norton, J., Fang, T., Jenson, R., 2006. Surgery for gastrinoma and insulinoma in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J of the National Comprehensive Cancer Network* 4 (2): 148-153
- Nürnberg, D. 2005. Ultrasound of Adrenal Gland Tumours and Indications for Fine Needle Biopsy (uFNB). *Ultraschall Med* 26: 458-469
- O'Connor, D.T., Bernstein, K.N. 1984. Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subjects and patients with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 311: 764-770
- O'Connor, D.T., Pandian, M.R., Carlton, E., Cervenka, J.H., Hsiao, R.J. 1989. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: In vitro stability, exploration of

- the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. *Clin Chem* 35: 1631–1637
- Öberg, K. 2000. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumours. *Digestion* 62(1): 92-97
- Oldfield, E.H., Doppman, J.L., Niemann, L.K., Chrousos, G.P., Katz, D.A., Cutler, G.B., Loriaux, D.L. 1991. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 325: 897-905
- Otte, A., Mueller-Brand, J., Dellas, S., Nitzsche, E.U., Herrmann, R., Maecke, H.R. 1998. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 351: 417-418
- Padberg, B., Schröder, S., Capella, C., Frilling, A., Klöppel, G., Heitz, P.U. 1995. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 revisited. *Virchows Archive* 426: 548-551
- Patocs, A., Karadi, E., Toth, M., Varga, I., Szucs, N., Balogh, K., Majnik, J., Glaz, E., Racz, K. 2004. Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary pheochromocytomas: An analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. *Eur J Cancer Prev* 13(5): 403-409
- Pawlikowski, M., Gruszka, A., Radek, M., Kunert-Radek, J. 2004. Chromogranin A in pituitary adenomas: immunohistochemical detection and plasma concentrations. *Folia Histochem Cytobiol* 42(4): 245-247
- Pellicano, R., De Angelis, C., Resegotti, A., Rizzetto, M. 2006 Zollinger-Ellison syndrome in 2006: Concepts from a clinical point of view. *Panminerva Med* 48: 33-40
- Peracchi, M., Conte, D., Gebbia, C., Penati, C., Pizzinelli, S., Arosio, M., Corbetta, S., Spada, A. 2003. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Eur J Endocrinol* 148(1): 39-43
- Peterson, J.B., Nelson, D.L., Ling, E., Hogue-Angeletti, R. 1987. Chromogranin A-like proteins in the secretory granules of protozoan, *Paramecium tetraurelia*. *JBC* 262: 1726-1747
- Plöckinger, U., Wiedenmann, B. 2000. Das Phäochromozytom. *Der Onkologe* 6: 643-650
- Rena, O., Filosso, P.L., Ruffini, E., Oliaro, A. 2002. Bronchopulmonary carcinoid tumours. *Minerva Chir* 57: 403-423

- Reznek, R.H. 2006. CT/ MRI of neuroendocrine tumors. *Cancer Imaging* 6: 163-177
- Ricke, J., Klose, K.J. 2000. Neuroendokrine Tumoren - Diagnostik. *Digestion* 62: 39-44
- Rindi, G., Capella, C., Solcia, E. 1998. Cell biology, clinicopathological profile, and classification of gastro-enteropancreatic endocrine tumors. *J Mol Med* 76(6): 413-420
- Rindi, G., Villanacci, V., Ubiali, A. 2000. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 62(1): 19-26
- Robertson R.G., Geiger, W.J., Davis, N.B. 2006. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician* 74(3): 429-434
- Roden, M. 2002. How to detect pheochromocytomas? - The diagnostic relevance of plasma free metanephrines. *Wiener Klinische Wochenschrift* 114: 246-251
- Rougier, P., Mitry, E. 2000. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 62(1): 73-78
- Russell, J., Gee, P., Liu, S.M., Angeletti, R.H. 1994. Inhibition of parathyroid hormone secretion by amino-terminal chromogranin peptides. *Endocrinology* 135(1): 337-342
- Salmenkivi, K., Heikkilä, P., Haglund, C., Arda, J. 2004. Malignancy in pheochromocytomas. *APMIS. Rev* 112(9): 551-559
- Sands, T.J., Soomo, I.N., Chaudry, Z.R., Ronan, J. 2006. Prognosis in lung carcinoid tumors. Is there a difference between typical and atypical carcinoids with and without metastasis? *Hisopathology* 49: 653-654
- Sansó, Rudaz, Levin, Barontini. 2003. Familial isolated pheochromocytoma presenting a new mutation in the von-Hippel-Lindau-Gene. *Am J of Hypotension* 17(12): 1107-1111
- Sawka, A.M., Prebtani, A.P., Thabane, L., Gafni, A., Levine, M., Young, W.F. 2004. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocrine Disorders* 42
- Schmid, K.W., Hittmair, A., Ladurner, D., Sandbichler, P., Gasser, R., Totsch, M. 1991. Chromogranin A and B in parathyroid tissue of cases of primary hyperparathyroidism: An immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*: 418(4): 295-299
- Schreiber, I., Buchfelder, M., Droste, M., Forssmann, K., Mann, K., Saller, B., Strasburger, C.J. 2007. Treatment of acromegaly with GH receptor antagonist

- pegvisomant in clinical practise: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Nat Clin Endocrinol Metab* 3 (7): 514-515
- Seregini, E., Ferrari, L., Bajetta, E., Martinetti, A., Bombardieri, E. 2001. Clinical significance of blood cgA measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12(2): 69-72
- Simon, J.P., Bader M.F., Aunis, D. 1988. Secretion of chromaffin cells is controlled by chromogranin A-derived peptides. *PNAS* 85: 1712-1716
- Simon, B., Bartsch, D., Rieder, H., Joseph, K., Rothmund, M., Arnold, R. 2000. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1: Stand der Diagnostik und Tumorprävention. *Deutsches Ärzteblatt* 97(11): 698
- Silverberg, S.J., Shane, E., Jacobs, T.P., Siris, E., Bilezikian, J.P. 1999. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 341: 1249-1255
- Syversen, U., Ramstad, H., Gamme, K., Qvigstad, G., Falkmer, S., Waldum, H.L. 2006. Clinical significance of elevated serum cgA levels. *Scand J Gastroenterol* 39(10): 969-973
- Skogseid, B., Rastad, J., Öberg, K. 1994. Multiple Endocrine Neoplasia - Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clinics North America* 23: 1-17
- Skogseid, B., Öberg, K., Eriksson, B., Juhlin, C., Granberg, D., Akerstrom, G. 1996. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *World J Surg* (20): 872-876
- Skogseid, B. 2003. Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *J Surg* 90(4): 383-385
- Sobol, R.E., O'Connor, D.T., Addison, J., Suchocki, K., Royston, I., Deftos, L.J. 1986. Elevated serum chromogranin A concentrations in small-cell lung carcinoma. *Ann Intern Med* 105: 698-700
- Solcia, E., Klöppel, G., Sobin, L.H. 2000. Histological typing of endocrine tumours. International histological classification of tumours, 2nd Edition Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Stridsberg, M., Husebye, E.S. 1997. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 136: 67-73
- Synom, L., Jakubowski, J., Kendall, B. 1979. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1675-1681

- Takiyyuddin, M.A., Cervenka, J.H., Hsiao, R.J., Barbosa, J.H., Parmer, R.J., O'Connor, D.T. 1990. Chromogranin A. Storage and release in hypertension. *Hypertension* 15: 237-246
- Tatemoto, K., Efendic, S., Mutt, V., Makk, G., Feistner, G.J., Barchas, J.D. 1986. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature* 324: 476-478
- Thakker, R.V., Bouloux, P., Wooding, C., Chotai, K., Broad, P.M., Spurr, N.K., Besser, G.M. 1989. Association of parathyroid tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N England Journal of Med* 321: 218-224
- Tilling, N., Ricke, J., Wiedenmann, B. 2002. Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. *Internist* 43: 210-218
- Triponez, F., Dosseh, D., Goudet, P., Cougard, P., Bauters, C., Murat, A., Cadiot, G., Niccoli-Sire, P., Chayvialle, J.A., Calender, A., Proye, C.A. 2006. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 243(2): 265-272
- Tropea, F., Baldari, S., Restifo, G., Fiorillo, M.T., Surace, P., Herberg, A. 2006. Evaluation of chromogranin A expression in patients with non-neuroendocrine tumours. *Clin Drug Investig* 26(12): 715-722
- Trump, D., Farren, B., Wooding, C., Pang, J.T., Besser, G.M., Buchanan, K.D., Edwards, C.R. 1996. Clinical studies of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Quarterly Journal of Medicine* 89: 653-669
- Unger, N., Pitt, C., Lopez Schmid, I., Walz, M.K. 2006. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *European Journal of Endocrinology* 154: 409-417
- University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center. 2008. Genetic Testing: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Brochure
- Ueda, T., Oka, N., Matasumoto, A., Mikiyazaki H., Ohmura, H., Kikuchi, T., Nakayama, M., Vato, S. 2005. Pheochromocytoma presenting as recurrent hypotension and syncope. *Internal medicine* 44(3): 222-227
- Verges, B., Boureille, F., Goudet, P., Murat, A., Beckers, A., Sarrolas, G., Cougard, P., Chambe, B., Montvernay, C., Calender, A. 2002. Pituitary disease in MEN type 1. Data from the France-Belgium MEN 1 multicenter study. *J Clin Endocrin Metab* 87 (2): 457-465

- Vierhapper, H., Raber, W. 1997. Die therapeutischen Möglichkeiten bei metastasiertem Phäochromozytom. Zentralbl Chir 122: 494-497
- Walz, M.K., Peitgen, K., Walz, M.V. 2001. Retroperitoneal adrenalectomie - Lessons learned from 200 procedures. World J Surg
- Wemeau, J.L. 1995. Calcitropic hormones and ageing. Horm Res 43: 76-79
- Widimský, J., Zelinka, T., Petrák, O., Strauch, B., Safarik, L., Kasalický, M., Vranková, A., Holaj, R. 2007. Diagnostic and therapeutic procedures in pheochromocytoma: current trends. Vnitr Lek. 53(4): 428-433
- Winkler, H., Fischer-Colbrie, R. 1992. The chromogranins A and B: The first 25 years and future perspectives. Neuroscience 49: 497-528
- Witt, T.C., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Lundsford, L.D. 1998. Gamma knife for pituitary tumors. Prog Neurol Surg 14: 114-127
- Wood, T.F., Di Fronzo, L.A., Rose, D.M., Haigh, P.I., Stern, S.L., Wanek, L. 2001. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intraabdominal organs improve survival? Ann Surg Oncol 8: 658-662
- Wooten, M.D., King, D.K. 1993. Adrenal cortical carcinoma: Epidemiologie and treatment with mitotane and review of the literature. Cancer 72: 3145-3155
- Wunderlich, H., Schubert, J. 1996. Das Nebennierenkarzinom - Stand diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten. Z Ärztl Fortbild 90: 221-226
- Zitt, E. 2008. Hyperparathyreoidismus bei Dialysepatienten: Erfolgreiche chirurgische Therapie. Ärzte Woche 22(12)

7. Anhang

7.1 Verwendete Abkürzungen

ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
ASRF	=	Andere selläre Raumforderungen
CgA	=	Chromogranin A
CT	=	Computertomographie
ECL C	=	Enterochromaffin-like cells
ELISA	=	Enzyme-linked immuno sorbent assay
EDTA	=	Ethylene diamine tetraacetic acid
FSH	=	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	=	Gammaaminobuttersäure
GEP	=	Gastroenteropankreatische Tumoren
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
HIA	=	Hormoninaktive Hypophysenadenome
HPA	=	Hormonproduzierende Hypophysenadenome
i.v.	=	Intravenös
iPTH	=	Intaktes Parathormon
IGF	=	Insulin-like growth factor
KDa	=	Kilo Dalton
LH	=	Luteinisierendes Hormon
MEN	=	Multiple Endokrine Neoplasie
MIBG	=	Metaiodobenzylguanidin
MRT	=	Magnetresonanztomographie
NET	=	Neuroendokriner Tumor
ÖGD	=	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OGGT	=	Oraler Glukosetoleranztest
PET	=	Positronenemissionstomographie
pHPT	=	Primärer Hyperparathyreoidismus
PPI	=	Protonenpumpeninhibitoren
PTH	=	Parathormon
Q	=	Quantile
RIA	=	Radio Immuno Assay
Sa	=	Standardabweichung

SERM = Selective Estrogen Receptor Modulators

STH = Somatotropes Hormon (Wachstumshormon)

SPECT= Single-Photon-Emissions-Computertomographie

TSH = Thyreotropes Hormon

ZES = Zöllinger-Ellison-Syndrom

7.2 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Universitätsklinik der Philipps-Universität in Marburg waren die im Folgenden aufgeführten Damen und Herren:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Baumann, Becker, Berger, Bertalanfy, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Dohrmann, Dünne, Eilers, Feuser, Görg, C., Görg, K., Gotzen, Grimm, Griss, Grundmann, Gudermann, Happel, Hertl, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Kim-Berger, Klaus, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kühnert, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Max, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oeffner, Oertel, Olbert, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schrader, Schulz, Seitz, Siegel, Steiniger, Stiller, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin.

7.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann für die freundliche Aufnahme, Betreuung und Unterstützung während der gesamten Bearbeitungszeit.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern des endokrinologischen Labors des Universitätsklinikums Marburg, sowie Frau Schuhmacher für die hilfsbereite Zusammenarbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Stephan Meyer und Friedemann Reinhard für die fortwährende Unterstützung.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützten und mir meinen Weg bis hierher ermöglicht haben.